

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/32872 A1(51) 国際特許分類: C07D 213/74,
213/75, 215/48, 239/47, 401/12, 401/14, 413/12, 405/12,
409/12, 413/12, 417/12, 417/14, 471/14, 491/048, 495/04,
A61K 31/4709, 31/47, 31/5377, 31/496, 31/4545, 31/519,
31/44, 31/437, 31/4439, 31/505, A61P 9/00, 9/10, 35/00,
27/02, 29/00, 19/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09221

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 19 日 (19.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-320420 2000 年 10 月 20 日 (20.10.2000) JP
特願 2000-386195 2000 年 12 月 20 日 (20.12.2000) JP
特願 2001-46685 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-0002 東
京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

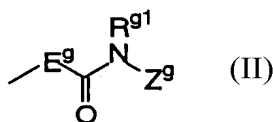
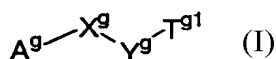
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 船橋泰博 (FU-
NAHASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒453-0831 愛知県名古屋
市中村区中村中町 1-20 Aichi (JP). 鶴岡明彦 (TSU-
RUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば
市吾妻 3 丁目 19-1, 2-203 Ibaraki (JP). 松倉正幸 (MAT-
SUKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つく
ば市東光台 2 丁目 9-10 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA,
Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷 2 丁目 4-8
Ibaraki (JP). 福田吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代 2 丁目 25-3-403 Ibaraki
(JP). 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005
茨城県つくば市天久保 2 丁目 23-5-306 Ibaraki (JP). 高橋
恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県
牛久市田宮 3 丁目 10-7-512 Ibaraki (JP). 松嶋知広 (MAT-
SUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県牛久
市田宮 2 丁目 10-2 Ibaraki (JP). 宮崎和城 (MIYAZAKI,
Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前
9-7, 2-211 Ibaraki (JP). 野本研一 (NOMOTO, Ken-ichi)
[JP/JP]; 〒305-0032 茨城県つくば市竹園 1 丁目 6-2,
901-505 Ibaraki (JP). 渡辺達夫 (WATANABE, Tatsuo)
[JP/JP]; 〒270-1323 千葉県印西市木下東 4 丁目 14-9
Chiba (JP). 尾葉石浩 (OBAISHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒
305-0035 茨城県つくば市松代 3 丁目 5-9-104 Ibaraki (JP).
山口温美 (YAMAGUCHI, Atsumi) [JP/JP]; 〒305-0045
茨城県つくば市梅園 2 丁目 2-20-403 Ibaraki (JP). 鈴木
佐知 (SUZUKI, Sachi) [JP/JP]; 〒300-0032 茨城県土
浦市湖北 2 丁目 9-1-703 Ibaraki (JP). 中村勝次 (NAKA-
MURA, Katsuji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松
代 1 丁目 14-10-A202 Ibaraki (JP). 三村房代 (MIMURA,
Fusayo) [JP/JP]; 〒300-3257 茨城県つくば市筑穂 2
丁目 19-1-203 Ibaraki (JP). 山本裕之 (YAMAMOTO,
Yuji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前 9-7,
2-210 Ibaraki (JP). 松井順二 (MATSUI, Junji) [JP/JP];
〒302-0006 茨城県取手市青柳 393-2-B101 Ibaraki (JP).
松井賢司 (MATSUI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城
県つくば市松代 3 丁目 23-1-307 Ibaraki (JP). 吉葉孝子
(YOSHIBA, Takako) [JP/JP]; 〒300-3253 茨城県つく
ば市大曾根 3836 Ibaraki (JP). 鈴木康之 (SUZUKI, Ya-
suyuki) [JP/JP]; 〒509-0124 岐阜県各務原市鵜沼山崎
町 6 丁目 8-1-6F Gifu (JP). 有本 達 (ARIMOTO, Itaru)
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前 29-7-403
Ibaraki (JP).(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.)
; 〒104-0061 東京都中央区銀座 2 丁目 6 番 12 号 大倉
本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NITROGENOUS AROMATIC RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素芳香環誘導体

group, or the like; and T^{g1} is a group of the general formula (II) or the like: (II) [wherein E^g is a single bond, -N(R^{g2})-, or the like; R^{g1} and R^{g2} are each independently hydrogen, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, or the like; and Z^g is C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ alicyclic hydrocarbyl, C₆₋₁₄ aryl, or the like].(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof, or hydrates of both: (I) wherein A^g is an optionally substituted 5- to 14-membered heterocyclic group, or the like; X^g is O-, -S-, or the like; Y^g is optionally substituted C₆₋₁₄ aryl, a 5- to 14-membered heterocyclic

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

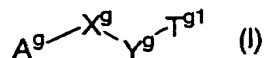
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

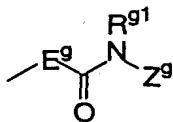
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式



[式中 A^g は、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基などを意味する； X^g は、 $-O-$ 、 $-S-$ などを意味する； Y^g は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または 5 ないし 14 員複素環式基などを意味する； T^{g1} は、式



(式中、 E^g は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$ などを意味する。 R^{g1} および R^{g2} はそれぞれ独立して水素原子、または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などを意味する。 Z^g は、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} 脂環式炭化水素基、 C_{6-14} アリール基などを意味する。) で表わされる基などを意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

明細書

含窒素芳香環誘導体

技術分野

本発明は、血管新生の異常増殖を伴う各種疾患に対する予防および治療に有効な新規化合物、およびかかる新規化合物を含有してなる血管新生阻害剤、抗腫瘍剤などの医薬組成物に関する。

背景技術

血管新生は胎児期の血管樹形成や各臓器の形態的、機能的発達時に不可欠な生物学的現象である。新生血管は内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成などの複数の過程を経て構築され、その過程にはマスト細胞、リンパ球、間質細胞などの関与も重要であることが報告されている(J. Folkman and Y. Shing, J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992)。成熟個体では女性性周期において生理的な血管新生が生じるが、成熟個体においては血管新生の病的増加が様々な疾患の発症あるいは進行過程に関与していることが知られている。具体的には癌、リウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管腫、乾せんなどが血管新生の異常を伴う疾患としてあげられる(J. Folkman, N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995)。特に固形癌の増殖は血管新生に依存する事が報告されており、血管新生阻害剤が難治性固形癌に対する新しい治療薬になると期待されている(Folkman J., J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990)。

ウレア構造を有する化合物に関する先行技術は、WO 9900357 および WO 0043366 公報などがある。

WO 9900357 号公報には、raf キナーゼに対する阻害作用を示し抗腫瘍効果を有するビフェニルウレア誘導体が記載されているが、血管新生阻害作用に対する作用は開示されていない。WO 0043366 号公報には、インビトロでA375ヒトメラノーマ細胞に対する核形態変化作用が弱く、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFと略す) で刺激した内皮細胞に対して増殖抑制作用を示し、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されているが、VEGF以外の血管新

生因子に対する作用は開示されていない。

発明の開示

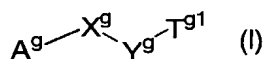
上記の如く、医薬として有用な血管新生阻害化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた血管新生阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。

本発明の目的は、（１）強力な血管新生抑制作用を有するもしくは強力な血管新生抑制作用と腫瘍細胞増殖抑制作用の両作用を有することにより抗腫瘍活性を示し、（２）物性、体内動態、安全性などにおいても医薬としての資質に優れた有用性を示し、（３）血管新生の異常増殖を伴う各種疾患の改善、予防および治療に有用である、血管新生阻害化合物を探索し見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、下式一般式（Ⅰ）で表される新規な化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、更に、下式一般式（Ⅰ）もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた血管新生阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

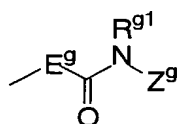
すなわち本発明は、

< 1 > 一般式

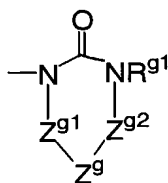


[式中 A^g は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； X^g は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または式 $-N(R^{g3})-$ （式中、 R^{g3} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基を意味する。）を意味する； Y^g は、それぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、5ないし14員複素環式基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} 脂環式炭化水素基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、5ないし14員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、式 $-(CH_2)_gSO_2-$ （式中、 g は1-8の整数を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 fa および fb はそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 fa および fb は

それぞれ0、1、2または3を意味する)、式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-$ (式中、 f_a および f_b はそれぞれ0、1、2または3を意味する)または式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ (式中、 f_a および f_b はそれぞれ0、1、2または3を意味する)を意味する; $T^{\varepsilon 1}$ は、(1)一般式



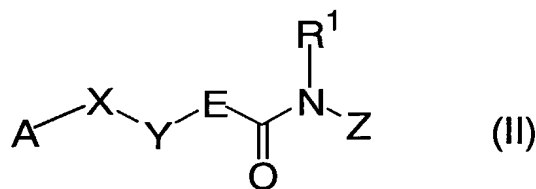
{式中、 E^g は、単結合または式 $-N(R^{\varepsilon 2})-$ を意味する。 $R^{\varepsilon 2}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。 $R^{\varepsilon 1}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。 Z^g は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、式 $-OR^{200}$ 、式 $-SR^{200}$ 、式 $-COR^{200}$ 、式 $-SO_2R^{200}$ (式中、 R^{200} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。)、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。}、または(2)一般式



{式中、 R^{g1} および Z^g は前記 R^{g1} および Z^g と同意義を意味する。 Z^{g1} および Z^{g2} は、それぞれ同一でも異なってもよく、(1)単結合(2) $-O-$ 、 $-S-$ および窒素原子から選ばれる1以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキソ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基または(3)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基を意味する。}で表される基を意味する。]

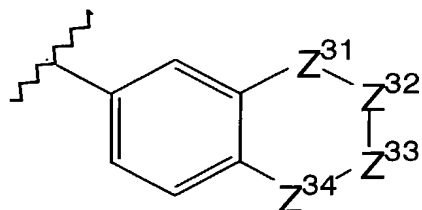
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<2> 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-NR^2-$ を意味する； R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-Z^{11}-Z^{12}$ （式中、 Z^{11} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい

C₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



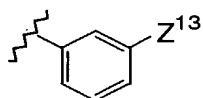
(式中、Z³¹、Z³³およびZ³⁴は、それぞれ独立してメチレン基、—CO—、—NH—または—O—を意味する。Z³²は単結合、メチレン基、—CO—、—NH—または—O—を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式、—V^{x1}—V^{x2}—V^{x22}—V^{x3} (式中、V^{x1}、V^{x2}およびV^{x22}は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、—CO—、—SO—、—SO₂—、式—NR^{x1}—、式—CONR^{x1}—、式—NR^{x1}CO—、式—SO₂NR^{x1}—、式—NR^{x1}SO₂—、式—O—CO—、式—C(O)O—、式—NR^{x1}C(O)O—、式—NR^{x1}C(O)NR^{x2}—、式—O—C(O)NR^{x1}—、式—O—C(O)O—、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；V^{x3}、R^{x1}およびR^{x2}は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。

]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 3 > Xが酸素原子または硫黄原子である、< 2 >に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

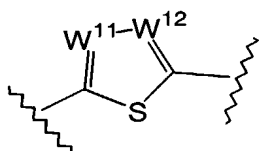
< 4 > Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、Z¹³はニトリル基、メチルスルホニル基または-NHCOCH₃基を意味する。)

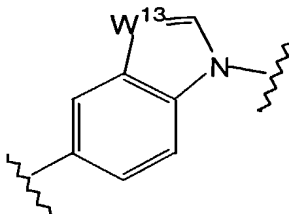
で表される基である、< 2 >または< 3 >に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 5 > Eが式-NR²- (式中、R²は< 2 >におけるR²と同意義を意味する。) で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



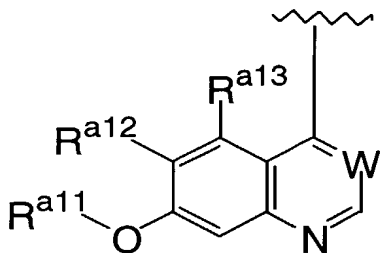
(式中、W¹¹およびW¹²は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基である、< 2 >~< 4 >のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 6 > Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式

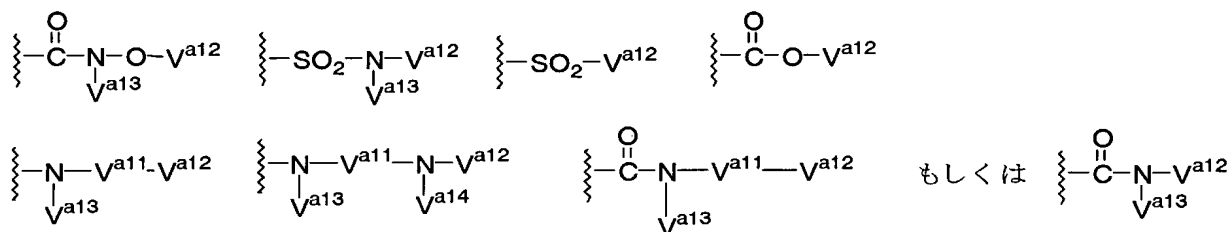


(式中、W¹³は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基である、< 2 >~< 4 >のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

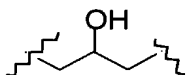
< 7 > Aが、式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{a13} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する； R^{a12} はシアノ基または式



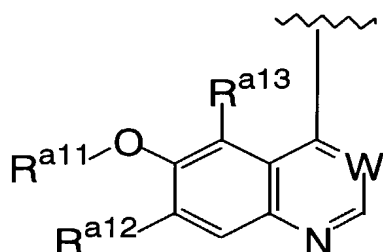
(式中、 V^{a11} は $-CO-$ または $-SO_2-$ を意味する； V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する； R^{a11} は、式 $-V^{a21}-V^{a22}-V^{a23}$ (式中、 V^{a21} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する； V^{a22} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-CONR^{a14}-$ 、式 $-SO_2NR^{a14}-$ 、式 $-NR^{a14}SO_2-$ 、式 $-NR^{a14}CO-$ または式 $-NR^{a14}-$ を意味する (式中、 R^{a14} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有してい

てもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。) ; V^{a23} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基である、 $\langle 2 \rangle \sim \langle 6 \rangle$ のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物 ;

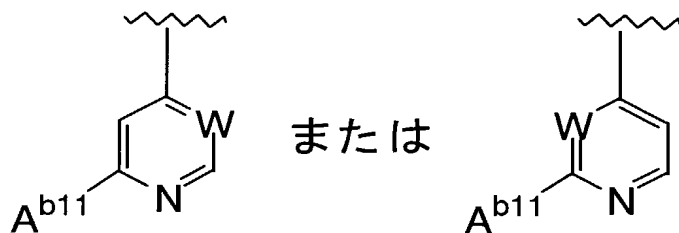
$\langle 8 \rangle$ Aが、式



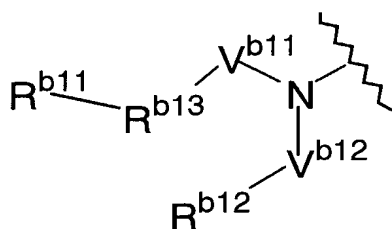
(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する ; R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は $\langle 7 \rangle$ における R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)

で表される基である、 $\langle 2 \rangle \sim \langle 6 \rangle$ のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物 ;

$\langle 9 \rangle$ Aが、さらに置換基を有していてもよい式



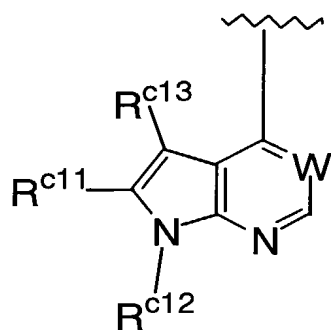
[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する ; A^{b11} は(1)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または(2)式



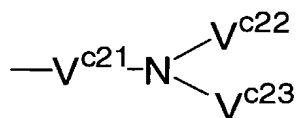
(式中、 V^{b11} および V^{b12} はそれぞれ独立して単結合、 $-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ または式 $-(CH_2)_b-CO-$ (式中 b は0から6の整数を意味する。)で表される基を意味する； R^{b13} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； R^{b11} および R^{b12} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、＜2＞～＜6＞のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

＜10＞ Aが、式



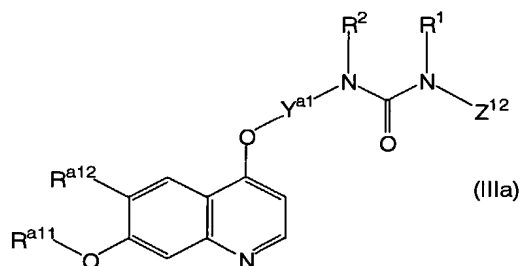
[式中、 W は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{c13} は、(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ホルミル基、(5)置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(6)式



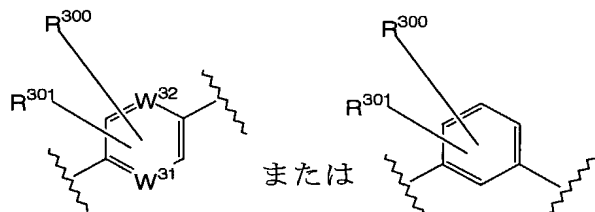
(式中、 V^{c21} は—CO—またはメチレン基を意味する； V^{c22} および V^{c23} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基を意味する。)で表される基または(7)式 $\text{—V}^{c21}\text{—O—V}^{c22}$ (式中、 V^{c21} および V^{c22} は前記 V^{c21} および V^{c22} と同意義を意味する。)で表される基を意味する； R^{c12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する； R^{c11} は、式 $\text{—V}^{c11}\text{—V}^{c12}\text{—V}^{c13}$ (式中、 V^{c11} は単結合、酸素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または—CO—を意味する； V^{c12} は単結合、酸素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^{c13} は(1)置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(2)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(3)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(4)置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基(5)水酸基、(6)カルボキシ基、(7)置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基、(8)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(9)置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(10)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(11)式 $\text{—NR}^{c21}\text{R}^{c22}$ (式中、 R^{c21} および R^{c22} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または(12)水素原子を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、<2>～<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

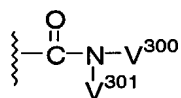
<11> 一般式



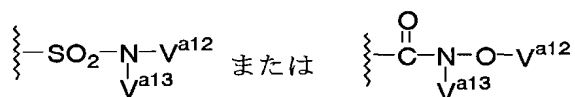
[式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は<2>における R^1 、 R^2 および Z^{12} と同意義を意味する。(ただし、 Z^{12} がピラゾリル基である場合は除く。); Y^{a1} は式



(式中、 W^{31} および W^{32} はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する; R^{300} および R^{301} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ホルミル基、式

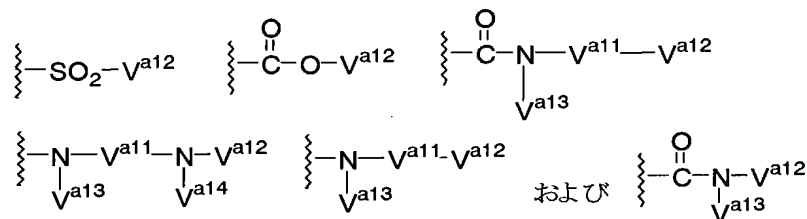


(式中、 V^{300} および V^{301} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基を意味する。)で表される基を意味する; R^{a11} および R^{a12} は<7>における R^{a11} および R^{a12} とそれぞれ同意義を意味する; ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a12} が式



(式中、 V^{a12} および V^{a13} は<7>における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、か

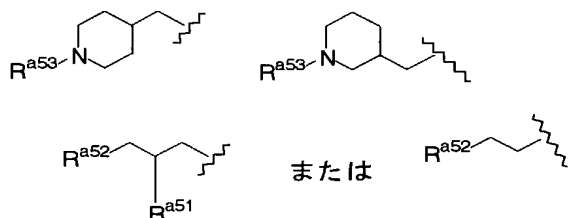
つ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6 ないし 14 員複素環式基または 6 ないし 14 員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a12} が式



(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が (a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または (g) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<12> R^{a11}が、メチル基、2-メトキシエチル基、式

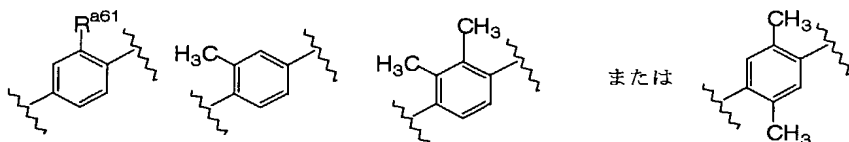


(式中、R^{a53}はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する；R^{a51}は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する；R^{a52}は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジェチルアミノ基を意味する。)で表される基である、＜11＞に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 3 > Z^{12} が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基
または4-フルオロフェニル基である、< 1 1 >または< 1 2 >に記載の化合物

もしくはその塩またはそれらの水和物；

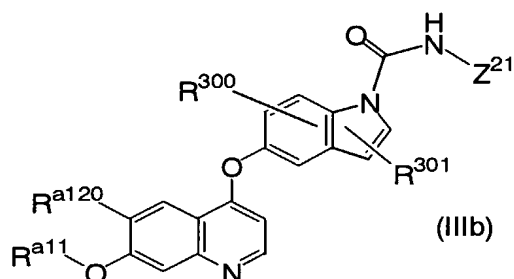
< 1 4 > Y^{a1} が、式



(式中、 R^{a61} は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。) で表される基である、< 1 1 > ~ < 1 3 > のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

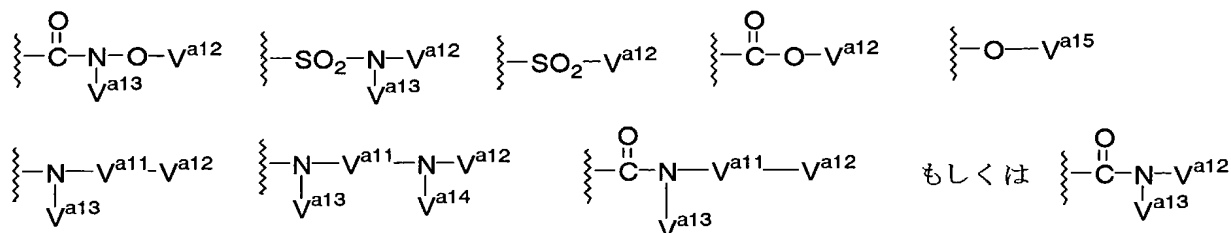
< 1 5 > R^{a12} が、シアノ基または式 $-CONHR^{a62}$ (式中、 R^{a62} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、< 1 1 > ~ < 1 4 > のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 6 > 一般式



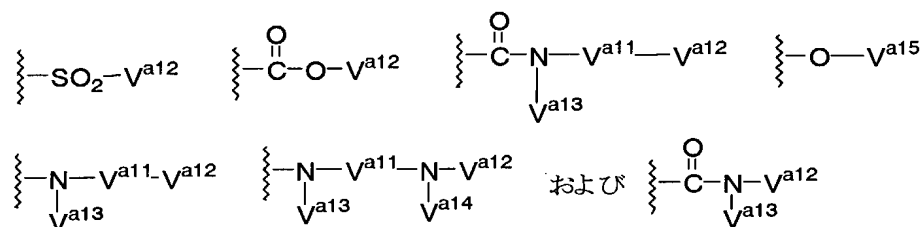
(式中 Z^{21} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する；

R^{a120} は、シアノ基または式



(式中、 V^{a15} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。)で表わされる基を意味する;

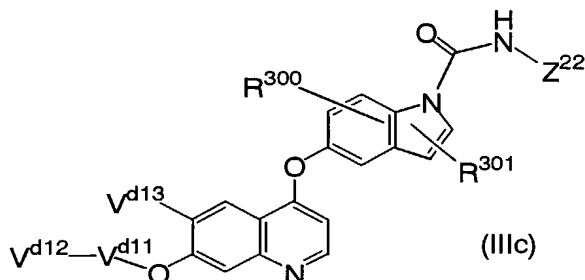
R^{300} および R^{301} は<11>における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する; R^{a11} は<7>における R^{a11} とそれぞれ同意義を意味する;ただし、 R^{a120} が式



(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は前記定義と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、かつ Z^{21} が(a) C_{3-8} 脂環式炭化水素基、(b)5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(c)5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基または(d)5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基を意味する場合を除く。)

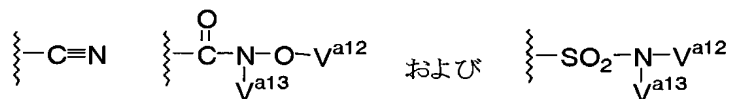
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<17> 一般式

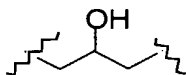


(式中、 Z^{22} は置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし

14員芳香族複素環式基を意味する； R^{300} および R^{301} は<11>における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； V^{d13} は式

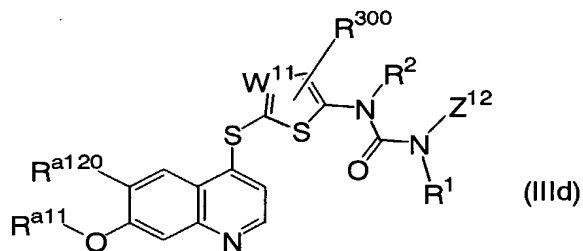


(式中、 V^{a12} および V^{a13} は<7>における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味する； V^{d11} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、または式

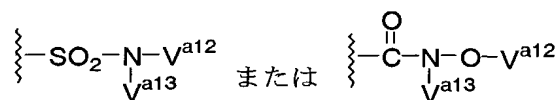


で表される基を意味する； V^{d12} は(1)式 $\text{---NR}^{d11}\text{R}^{d12}$ (式中、 R^{d11} および R^{d12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基または(2)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

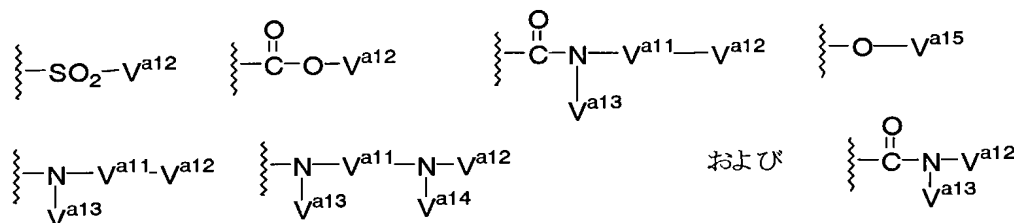
<18> 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は<2>における R^1 、 R^2 および Z^{12} とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{300} は<11>における R^{300} と同意義を意味する； R^{a11} は<7>における R^{a11} と同意義を意味する； R^{a120} は<16>における R^{a120} と同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a120} が式



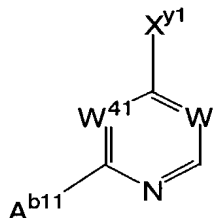
(式中、 V^{a12} および V^{a13} は<7>における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a120} が式



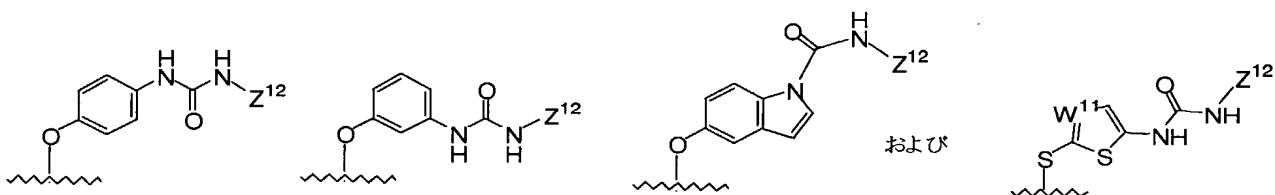
(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は<16>における V^{a15} と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(g) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<19> 一般式



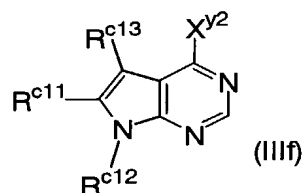
(式中、 W^{41} および W はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。ただし W^{41} および W がともに窒素原子である場合は除く； X^{y1} はそれぞれ置換基を有していてもよい式



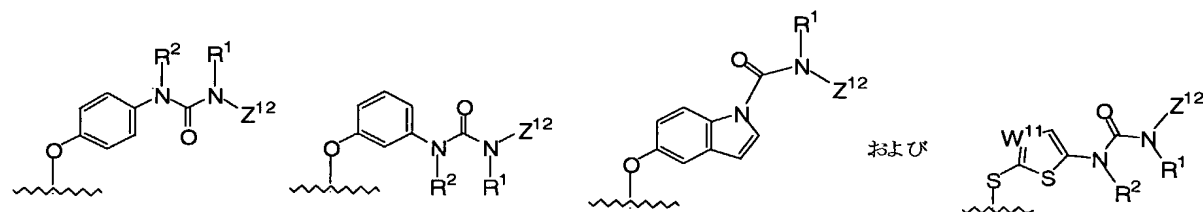
(式中、 Z^{12} は<2>における Z^{12} と同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； A^{b11} は<9>における A^{b11} と同意義を意味する)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<20> 一般式

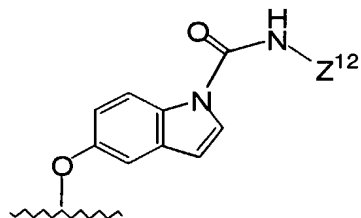


(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 X^{y2} はそれぞれ置換基を有していてもよい式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は<2>における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。 R^{c11} および R^{c12} は、<10>における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^1 および R^2 が水素原子であり、 Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換されたC

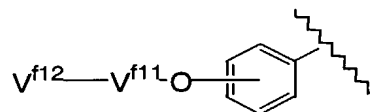
$_{2-6}$ アルケニル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2) X^{y2} が式



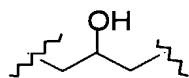
(式中、 Z^{12} は(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(g) C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。)で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<21> R^{c11} が、式



(式中、 V^{f11} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または式

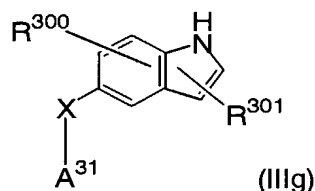


で表される基を意味する； V^{f12} は(1) 水素原子、(2) 水酸基、(3) 置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(4) 置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または(6) 式 $-NR^{f21}R^{f22}$ (式中、 R^{f21} および R^{f22} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味

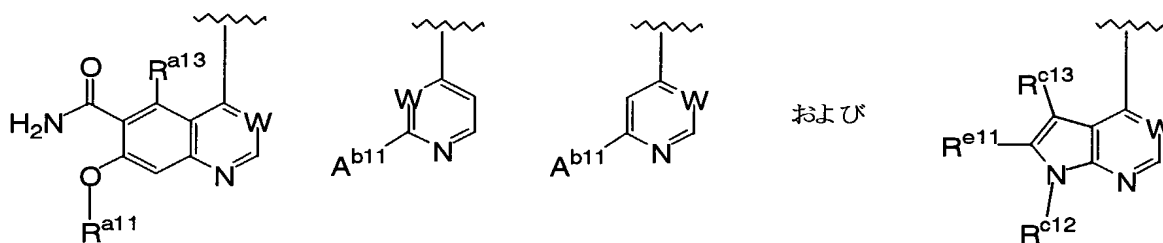
する。)で表される基を意味する。)

で表される基である、＜１０＞または＜２０＞に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

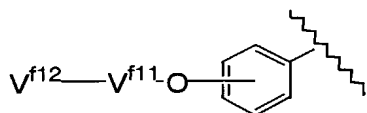
＜２２＞ 一般式



[式中、Xは＜２＞におけるXと同意義を意味する；R³⁰⁰およびR³⁰¹は＜１１＞におけるR³⁰⁰およびR³⁰¹とそれぞれ同意義を意味する；A³¹は、式



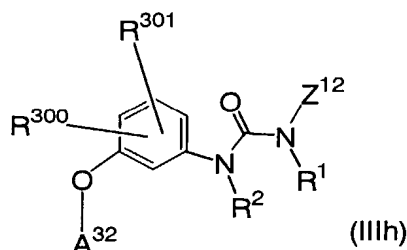
(式中、R^{c13}は＜１０＞におけるR^{c13}と同意義を意味する。W、R^{a11}およびR^{a13}は＜７＞におけるW、R^{a11}およびR^{a13}とそれぞれ同意義を意味する；A^{b11}は＜９＞におけるA^{b11}と同意義を意味する；R^{c12}は＜１０＞におけるR^{c12}とそれぞれ同意義を意味する；R^{e11}は式



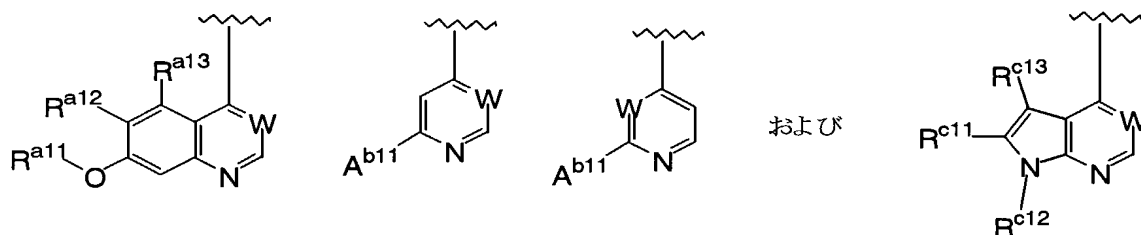
(式中、V^{f11}およびV^{f12}は＜２１＞におけるV^{f11}およびV^{f12}とそれぞれ同意義を意味する。ただしV^{f12}が水素原子である場合は除く)で表される基を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

＜２３＞ 一般式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は<2>における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； R^{300} および R^{301} は<11>における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； A^{32} は、式



(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は<7>における W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する； A^{b11} は<9>における A^{b11} と同意義を意味する； R^{c11} および R^{c12} は<10>における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。) かなる群から選ばれる基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<24> 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル

ル) オキシフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3-シアノフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (2 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - シクロプロピルウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルメチルウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (モルホリン-4-イル) プロポキシ) キノリン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4-キノリルオキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (4-モルホリノ) プロポキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (1 - (4-エチルピペラジノ)) プロポキシ) - 4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3-シアノプロポキシ) - 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (

2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル) エトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ハイドロキシエトキシ) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリルオキシ) フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリルオキシ) フェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウ

レア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピリジルオキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれ

らの水和物；

< 25 > 前記化合物が、N－（４－（６－シアノ－７－（２－メトキシエトキシ）－４－キノリル）オキシ－２－フルオロフェニル）－N’－（４－フルオロフェニル）ウレア、N－（２－クロロ－４－（（６－シアノ－７－（（１－メチル－４－ピペリジル）メトキシ）－４－キノリル）オキシ）フェニル）－N’－シクロプロピルウレア、N－（４－（（６－シアノ－７－（（（2 R）－３－（ジエチルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）オキシ）－４－キノリル）オキシ）フェニル）－N’－（４－フルオロフェニル）ウレア、N－（４－（（６－シアノ－７－（（（2 R）－２－ヒドロキシ－３－（１－ピロリジノ）プロピル）オキシ）－４－キノリル）オキシ）フェニル）－N’－（４－フルオロフェニル）ウレア、N－{ ４－[６－シアノ－７－（２－ヒドロキシ－３－ピロリジン－１－イル－プロポキシ）－キノリン－４－イロキシ]－２－メチルフェニル}－N’－シクロプロピル－ウレア、４－（４－（４－フルオロアニリノ）カルボニル）－４－メチルアミノフェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、４－（３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、４－（３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）－７－（２－メトキシエトキシ）－６－キノリンカルボキサミド、N 6－シクロプロピル－４－（３－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、N 6－（２－メトキシエチル）－４－（３－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、N 6－（２－ピリジル）－４－（３－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、N 6－（２－フルオロエチル）－４－（３－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、N 6－メトキシ－４－（３－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド、N 6－メチル－４－（３－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキ

シ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、6—カルバモイル—4—(1—エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ)—7—メトキシキノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—(1—プロピルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ)キノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—[1—(1—メチル)エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ]キノリン、N 4—(4—{4—[(アニリノカルボニル)アミノ]—3—クロロフェノキシ}—2—ピリジル)—1—メチル—4—ピペリジンカルボキサミド、N 1—フェニル—3—クロロ—5—[(2—{(1—メチル—4—ピペリジル)カルボニル)アミノ}—4—ピリジル)オキシ]—1H—1—インドールカルボキサミド、N 4—[4—(3—クロロ—4—{[(4—フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)—2—ピリジル]—1—メチル—4—ピペリジンカルボキサミド、1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノエトキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ}フェニル)—3—シクロプロピルウレア、1—{2—クロロ—4—[6—[4—((2R)—2—ヒドロキシ—3—ジエチルアミノプロボキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア、1—(2—クロロ—4—{6—[4—((2R)—2—ヒドロキシ—3—ピロリジンプロボキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア、および1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノプロボキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ}フェニル)—3—シクロプロピルウレアから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物；

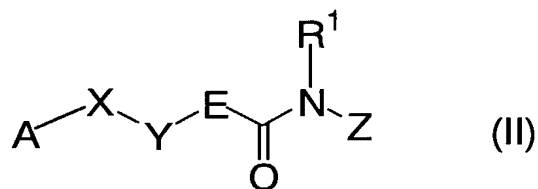
<26> 前記化合物が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メ

トキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—メトキシ—4—（3—クロロ—4—（（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—（3—クロロ—4—（メチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドおよびN 6—メトキシ—4—（3—クロロ—4—（（（エチルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、＜1＞または＜2＞に記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物；

＜27＞ ＜1＞～＜6＞のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬；

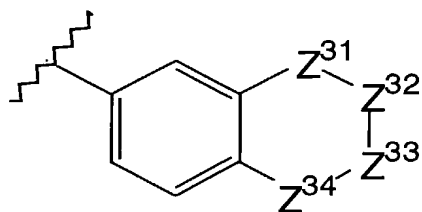
＜28＞ ＜1＞～＜6＞のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬；

＜29＞ 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、—SO—または—SO₂—を意味する；Yは、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を意味する；Eは、単結合または—NR²—を意味する；R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式—Z¹¹—Z¹²（式中、Z¹¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、—CO—、—SO₂—または置換基を有していてもよいC₁₋₆アル

キレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



(式中、 Z^{31} 、 Z^{33} および Z^{34} は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ 、を意味する。 Z^{32} は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 A は、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 V^{X1} 、 V^{X2} および V^{X22} はそれぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； V^{X3} 、 R^{X1} および R^{X2} は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族

複素環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物；

<30> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤；

<31> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤；

<32> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤；

<33> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤；

<34> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤；

<35> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤；

<36> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤；

<37> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤；

<38> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤；

<39> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、脾臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤；

< 4 0 > < 1 > または < 2 > に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤；

< 4 1 > < 1 > または < 2 > に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

< 4 2 > < 1 > または < 2 > に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること；

などに関する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。さらに、水をはじめとする溶媒和物も本発明に含まれる。

以下に、本明細書において用いる語句の定義をする。

本明細書中において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を意味し、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

本明細書中において「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-

ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基である。

本明細書中において「C₁₋₆アルキレン基」とは前記「C₁₋₆アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

本明細書中において「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を意味し、炭素数2以上の前記「C₁₋₆アルキル基」中に二重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエテニル基、1-ブ

ロベン-1-イル基、2-プロベン-1-イル基、3-プロベン-1-イル基、
1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、
1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、
1-メチル-1-プロベン-1-イル基、2-メチル-1-プロベン-1-イル
基、1-メチル-2-プロベン-1-イル基、2-メチル-2-プロベン-1-
イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-
イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-
イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-
イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-
イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-
イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-
イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-
イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-
イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-
イル基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-
ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2, 2-ジ
メチル-1-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基
、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブテン
-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル
-2-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,
1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-
イル基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-
ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1-ペンテ
ン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-
ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基
、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-
イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン
-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペ
ンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、

4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-メチル-1-ペンテン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-メチル-1-ペンテン-1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペンテン-1-イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル基、4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基、2-メチル-3-ペンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、4-メチル-3-ペンテン-1-イル基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メチル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-4-ペンテン-1-イル基、4-メチル-4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-イル基、2-メチル-1-ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチル-1-ペンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテン-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン-2-イル基、1-メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-イル基、3-メチル-3-ペンテン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、2-メチル-4-ペンテン-2-イル基、3-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペンテン-2-イル基、1-メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン

ー1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基であり、より好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン

ー1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

本明細書中において「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、炭素数2以上の前記「C₁₋₆アルキル基」中に三重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-

2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-メチル-1-ペンチン-1-イル基、2-メチル-1-ペンチン-1-イル基、3-メチル-1-ペンチン-1-イル基、4-メチル-1-ペンチン-1-イル基、1-メチル-2-ペンチン-1-イル基、2-メチル-2-ペンチン-1-イル基、3-メチル-2-ペンチン-1-イル基、4-メチル-2-ペンチン-1-イル基、1-メチル-3-ペンチン-1-イル基、2-メチル-3-ペンチン-1-イル基、3-メチル-3-ペンチン-1-イル基、4-メチル-3-ペンチン-1-イル基、1-メチル-4-ペンチン-1-イル基、2-メチル-4-ペンチン-1-イル基、3-メチル-4-ペンチン-1-イル基、4-メチル-4-ペンチン-1-イル基、1-メチル-1-ペンチン-2-イル基、2-メチル-1-ペンチン-2-イル基、3-メチル-1-ペンチン-2-イル基、4-メチル-1-ペンチン-2-イル基、1-メチル-2-ペンチン-2-イル基、2-メチル-2-ペンチン-2-イル基、3-メチル-2-ペンチン-2-イル基、4-メチル-2-ペンチン-2-イル基、1-メチル-3-ペンチン-2-イル基、2-メチル-3-ペンチン-2-イル基、3-メチル-3-ペンチン-2-イル基、4-メチル-3-ペンチン-2-イル基、1-メチル-4-ペンチン-2-イル基、2-メチル-4-ペンチン-2-イル基、3-メチル-4-ペンチン-2-イル基、4-メチル-4-ペンチン-2-イル基、1-メチル-1-ペンチン-3-イル基、2-メチル-1-ペンチン-3-イル基、

3-メチル-1-ペンチン-3-イル基、4-メチル-1-ペンチン-3-イル基、1-メチル-2-ペンチン-3-イル基、2-メチル-2-ペンチン-3-イル基、3-メチル-2-ペンチン-3-イル基、4-メチル-2-ペンチン-3-イル基、1-ヘキシン-1-イル基、1-ヘキシン-2-イル基、1-ヘキシン-3-イル基、1-ヘキシン-4-イル基、1-ヘキシン-5-イル基、1-ヘキシン-6-イル基、2-ヘキシン-1-イル基、2-ヘキシン-2-イル基、2-ヘキシン-3-イル基、2-ヘキシン-4-イル基、2-ヘキシン-5-イル基、2-ヘキシン-6-イル基、3-ヘキシン-1-イル基、3-ヘキシン-2-イル基、3-ヘキシン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-

イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

本明細書中において「 C_{3-8} のシクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルケニル基を示し、具体的には例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基が挙げられる。

本明細書中において「 C_{3-8} シクロアルキニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキニル基を示し、具体的には例えば、シクロヘキシニル基が挙げられる。

本明細書中において「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基」とは、上記 C_{3-8} シク

ロアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

本明細書中において「 C_{3-8} 脂環式炭化水素基」とは、炭素数3～8の環状の炭化水素基であり、前記「 C_{3-8} のシクロアルキル基」、「 C_{3-8} シクロアルケニル基」、および「 C_{3-8} シクロアルキニル基」で定義された置換基を意味する。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、酸素原子に前記「 C_{1-6} アルキル基」が結合した置換基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基

、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基である。

本明細書中において「 C_{2-7} アシル基」とは、前記「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、またはフェニル基の末端にカルボニル基が結合した置換基を意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基である。

本明細書中において「 C_{2-7} アルコキシカルボニル基」とは、前記「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合するカルボニル基を意味し、具体的に例示すると、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*sec*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、2-エチルプロポキシカルボニル基などがあげられる。

本明細書中において「*n*-」とはノルマルタイプまたは1級置換基であることを意味し、「*sec*-」とは2級置換基であることを意味し、「*t*-」とは3級置換基であることを意味し、「*i*-」とはイソタイプの置換基であることを意

味する。

本明細書中において「C₁₋₆アルキレンジオキシ基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基の末端にそれぞれ酸素原子を有する置換基を意味し、具体的には例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基、ペンチレンジオキシ基、ヘキシレンジオキシ基などが挙げられる。

本明細書中において「C₆₋₁₄アリール基」とは、炭素数6ないし14の芳香族環式基をいい、具体的には例えば、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセンなどが挙げられ、好ましくはベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレンなどである。

本明細書中において「ヘテロ原子」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

本明細書中において「5ないし14員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族である環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、インドール環、イソインドール環、インドリジン環、プリン環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、イミダゾピリジン環、イミダゾトリアジン環、ピラジノピリダジン環、アクリジン環、フェナントリジン環、カルバゾール環、カルバゾリン環、ペリミジン環、フェナントロリン環、フェナシン環、オキサジアゾール環、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などの含窒素芳香族複素環；チオフェン環、ベンゾチオフェン環などの含硫黄芳香族複素環；フラン環、ピラン環、シクロペンタピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環などの含酸素芳香族複素環；チアゾール環、チアジゾ

ール環、イソチアゾール環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、フェノチアジン環、イソキサゾール環、フラザン環、フェノキサジン環、ピラゾロオキサゾール環、イミダゾチアゾール環、チエノフラン環、フロピロール環、ピリドオキサジン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、チエノピリミジン環、オキサゾール環などの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。かかる「5ないし14員芳香族複素環式基」としては、好ましくはピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフエン環、ベンゾチオフエン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、ピロロピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられ、より好ましくはピリジン環、チオフエン環、ベンゾチオフエン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。

本明細書中において「5ないし14員非芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族でない環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、N-メチルピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、オキサチオラニル基、ピリドン環、2-ピロリドン環、エチレンウレア環、1,3-ジオキサラン環、1,3-ジオキサン環、1,4-ジオキサン環、フタルイミド環、スクシンイミド環などの非芳香族複素環式基があげられる。かかる「5ないし14員非芳香族複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環などがあげられる。

本明細書中において「5ないし14員複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族または非芳香族である環式基を意味し、前者が「5ないし14員芳香族複素環式基」であり、後者が「5ないし14員非芳香族複素環式基」である。したがって、「5ないし14員複素環式基」の具体例としては、前述の「5ないし14員芳香族複素環式基」の具体例並びに前述の「5ないし14員非芳香族複素環式基」の具体例をあげられる。

かかる「5ないし14員複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、カルボスチリル環などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環などがあげられ、さらに好ましくはチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環である。

本明細書中において「6ないし14員芳香族複素環式基」とは、前記「5ないし14員芳香族複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えばピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環などがあげられる。

本明細書中において「6ないし14員複素環式基」とは、前記「5ないし14員複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えば、ピペリジニル基、ピペ

ラジニル基、N-メチルピペラジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサン環、フタルイミド環などがあげられる。

本明細書中において「C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基(=アラルキル基)」とは前記「C₁₋₆アルキル基」において、置換可能な部分が上記「C₆₋₁₄アリール基」で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基などが挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

本明細書中において「5ないし14員複素環式基C₁₋₆アルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」において、置換可能な部分が上記「5ないし14員複素環式基」で置換された基をいい、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、2-キノリノメチル基などを意味する。

本明細書中において「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などのアルキルチオ基；例えばフェニルチオ基、トリイルチオ基、2-ピリジルチオ基などのアリールチオ基；例えばメタンスルホンルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンルオキシ基、エタンスルホンルオキシ基、プロパンスルホンルオキシ基などのアルキルスルホンルオキシ基；例えばベンゼンスルホンルオキシ基、p-トルエンスルホンルオキシ基などのアリールス

ルホニルオキシ基；例えばアセトキシ基，トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基；例えばメトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基などのアルコキシ基；例えばメチルアミノ基，エチルアミノ基，プロピルアミノ基，ブチルアミノ基などアルキルアミノ基；例えばジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，ジプロピルアミノ基，メチルエチルアミノ基，エチルプロピルアミノ基，メチルプロピルアミノ基などのジアルキルアミノ基；ジフェノキシホスホリルオキシ基などの置換ホスホリルオキシ基などが挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などである。

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義であり、置換基は具体的には例えば、(1) ハロゲン原子、(2) 水酸基、(3) チオール基、(4) ニトロ基、(5) ニトリル基、(6) オキシ基、(7) アジド基、(8) グアニジノ基、(9) ヒドラジノ基、(10) イソシアノ基、(11) シアネート基、(12) イソシアネート基、(13) チオシアネート基、(14) イソチオシアネート基、(15) ニトロソ基、(16) カルバミド基(ウレイド基)、(17) ホルミル基、(18) C_{1-6} イミドイル基、(19) それぞれハロゲン化または水酸化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、または C_{1-6} アルキレンジオキシ基、(20) C_{6-14} アリール基、(21) 5ないし14員複素環式基、(22) カルボキシ基、(23) トリフルオロメチル基、(24) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基 (25) 5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基または(26) 式 $-V^{XX1}-V^{XX2}-V^{XX3}-V^{XX4}$ (式中、 V^{XX1} 、 V^{XX2} および V^{XX3} はそれぞれ独立して1) 単結合、2) 酸素原子、3) 硫黄原子、4) 式 $-CO-$ 、5) 式 $-SO-$ 、6) 式 $-SO_2-$ 、7) 式 $-NR^{XX1}-$ 、8) 式 $-CONR^{XX1}-$ 、9) 式 $-NR^{XX2}CO-$ 、10)

式-SO₂NR^{XX1}-、11) 式-NR^{XX1}SO₂-、12) 式-O-CO-、13) 式-C(O)O-、14) 式-NR^{XX1}C(O)O-、15) 式-NR^{XX1}C(O)NR^{XX2}-、16) 式-O-C(O)NR^{XX1}-、17) 式-O-C(O)O-、18) C₁₋₆アルキレン基、19) C₂₋₆アルケニル基、20) C₁₋₆アルキニル基、21) C₃₋₈脂環式炭化水素基、22) C₆₋₁₄アリール基、23) 5ないし14員複素環式基または24) 5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；V^{XX4}、R^{XX1}およびR^{XX2}は、それぞれ独立して1) 水素原子、2) C₁₋₆アルキル基、3) C₂₋₆アルケニル基、4) C₁₋₆アルキニル基、5) C₃₋₈脂環式炭化水素基、6) C₆₋₁₄アリール基、7) 5ないし14員複素環式基、8) 5ないし14員芳香族複素環式基または9) C₁₋₆アルコキシ基を意味する。) で表される基などがあげられる

従って「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアル

コキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲノアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。

本明細書において「C₁₋₆イミドイル基」とは、例えば、ホルムイミドイル、ヘキサニイミドイル、スクシンイミドイルなどがあげられる。

本明細書において、環Aが5ないし14員複素環式基を意味する場合、ピリジ

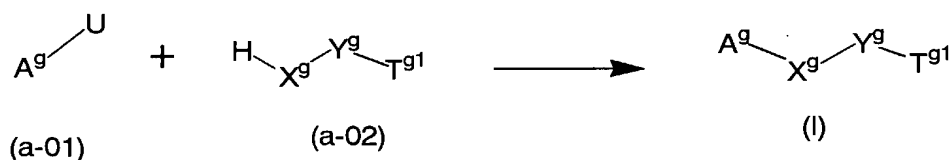
ン環、ピリミジン環、ピリドピリミジン環、イソキノリン環、フタラジン環、キノリン環、キナゾリン環、ピリミドピリミジン環、キノキサリン環、ピリドピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、インドール環、ピラゾロピリジン環、ピラゾロピリミジン環、チエノピリジン環、チエノピリミジン環、ベンゾチアゾール環、チアゾロピリジン環、チアゾロピリミジン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、イミダゾピリミジン環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ベンゾフラン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、ベンゾオキサゾール環、オキサゾロピリジン環、オキサゾロピリミジン環、ピリドピリミジン-7-オン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリドン環、ピリミドン環、オキシインドール環、ピラゾロキナゾリン環、ピラゾロキノリン環、ピロロキナゾリン環、ピロロキノリン環、イソインドリン-1-オン環、イソアザインドリン-1-オン環、イソフラボン環、ベンゾピラン-4-オン環、ベンズイミダゾリン-2-オン環、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール環、2,3-ジヒドロ-ピロロピリジン-2-オン環、2,3-ジヒドロ-ピロロキノリン-2-オン環、イミダゾール-2-オン環、ベンゼン環、ナフタレン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イサチアゾール環およびキナゾリン-4-オン環から選ばれる1の環が望ましい。好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、キナゾリン環、ピリドピリジン環、ピリドピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、チアゾロピリジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。より好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、チエノピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環などがあげられるが、これらに限定されるものではない。

また、Yが5ないし14員複素環式基などのヘテロ原子を有する基を意味する場合、当該ヘテロ原子からXやT⁵¹などの置換基に結合する場合も当然本発明中に含まれる。

次に、本発明化合物の製造法について述べる。一般式(I)や(II)で示される本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、代表的なものとしては、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[代表的製造方法]

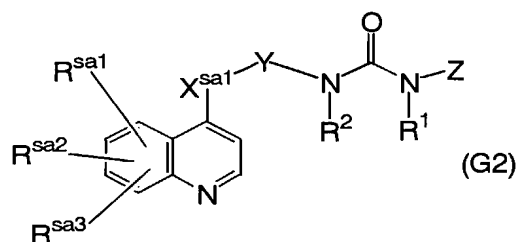
[製造方法 1]



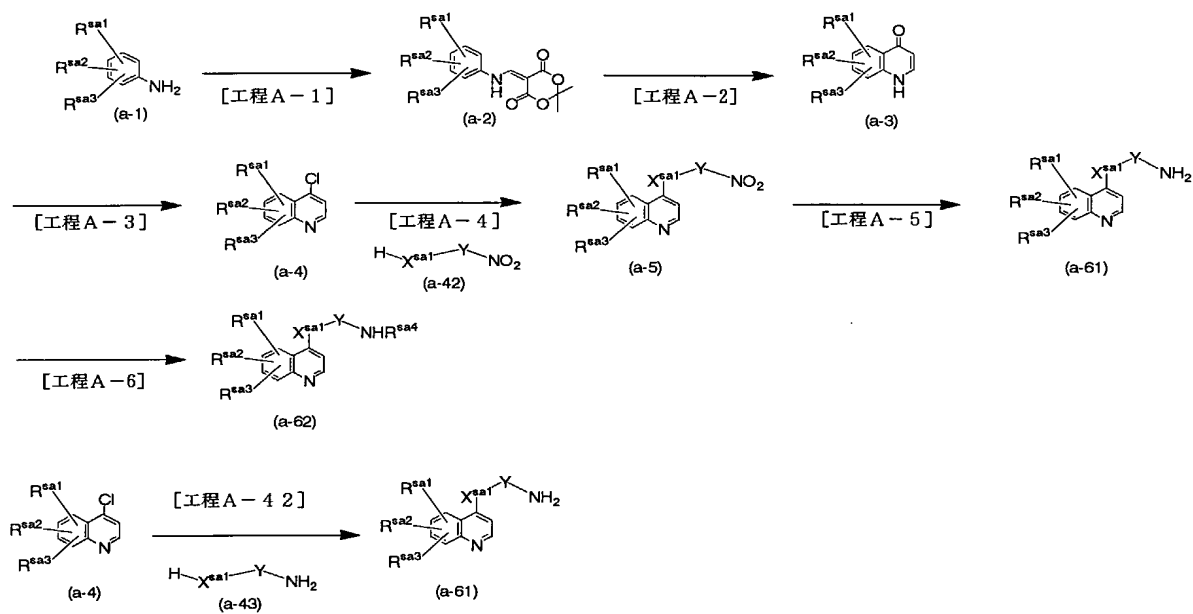
式中、Uは脱離基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。脱離基は、例えばハロゲン基、トリフルオロメタンスルフォニル基などを挙げることができる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどが挙げられる。塩基として有機塩基、無機塩基を加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

以下、代表的製造方法における各式中、Z、 R^{300} 、 R^{301} 、W、 W^{11} 、 R^1 、 R^2 およびYは前記定義と同意義を意味する； X^{sa1} は酸素原子または硫黄原子を意味する； R^{sa4} は前記定義 R^2 と同意義を意味する； R^{sa5} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アリール基を意味する；化合物(a-6)は化合物(a-61)または化合物(a-62)を意味する； R^{sa70} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する； G_1 は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する；Uは脱離基を意味する；nおよびsはそれぞれ0から6の整数を意味する； R^{sa90} はニトロ基またはアミノ基を意味する； R^{sa82} はt-ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する； R^{sa1} 、 R^{sa2} 、 R^{sa3} 、 R^{sa50} 、 R^{sa60} 、 R^{sa71} および R^{sa80} はそれぞれ独立して、前記(3)記載の環Aが有していてもよい置換基から選ばれる置換基と同意義を意味する。

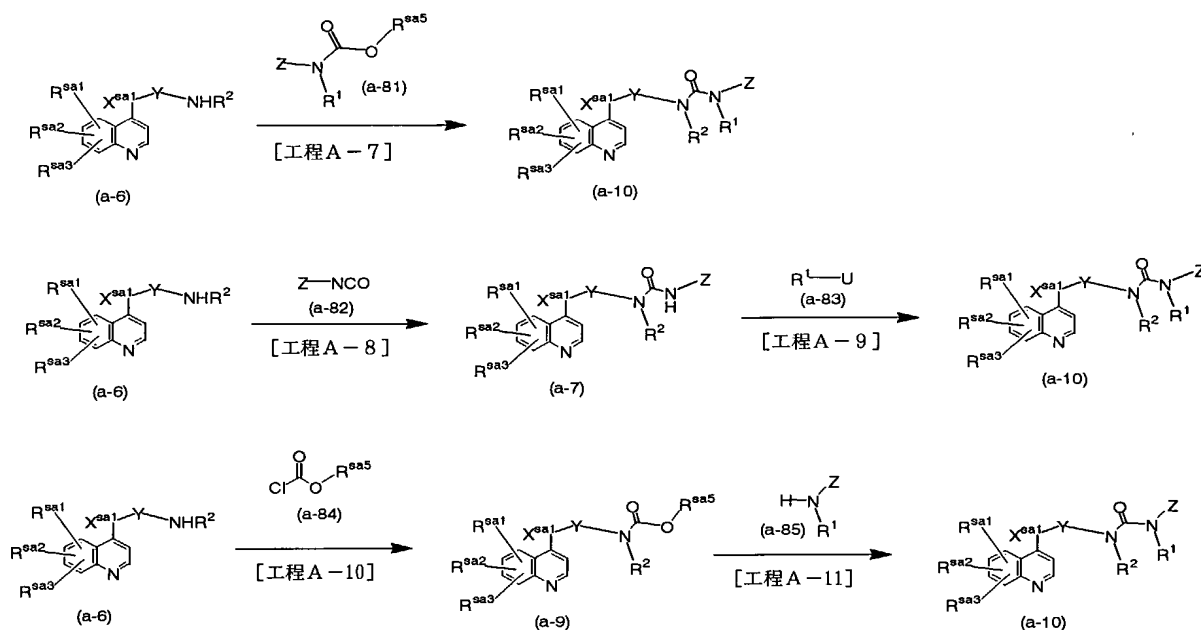
[製造方法 2-1]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 A-1><工程 A-2>

アニリン誘導体 (a-1) からキノロン誘導体 (a-3) への環化反応の工程である。テトラヒドロロン (Tetrahedron) 53, 1743 (1997) などで報告されている常法を用いて合成することができる。

<工程 A-1>

具体的には例えば、所望の置換基を有するアニリン誘導体 (a-1) にトリメチルオリトホルメートまたはトリエチルオルトホルメートなどのオルトエステル誘導体とメルドラム酸をエタノールなどのアルコール中で反応させることにより化合物 (a-2) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-2>

次いで、化合物 (a-2) をフェニルエーテル、ビフェニルなどの混合溶媒またはダウサーム (Dawtherm A) 中で加熱することにより化合物 (a-3) を得ることができる。反応温度は40℃から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-3>

クロル化の工程である。化合物 (a-3) にオキシ塩化リン、塩化チオニルな

どの塩素化剤を反応させることにより化合物 (a-4) を得ることができる。反応溶媒は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ベンゼン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 A-4>

化合物 (a-4) と化合物 (a-42) を反応させてニトロ体化合物 (a-5) を得る工程である。反応溶媒としては 1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼン、2,6-ルチジンなどを用いることができる。反応は塩基を加えてもよく、具体的には例えばジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジンなどの有機塩基または炭酸カリウムなどの無機塩基などを用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-42>

化合物 (a-4) と化合物 (a-43) を反応させてアミノ体化合物 (a-61) を得る工程である。反応溶媒としては 1-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応には水素化ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-5>

ニトロ体化合物 (a-5) のアミノ体化合物 (a-61) への還元反応の工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられている条件により行うことができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、鉄-塩酸、または鉄-酢酸などによる還元、水酸化パラジウム-水素による接触還元などがあげられる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-6>

アミノ体化合物 (a-61) のアルキル化の工程である。アミノ体化合物 (a

ー61)とアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物(a-62)を得ることができる。

また、アミノ体化合物(a-61)に塩基存在下、酸クロリド誘導体あるいは酸無水物を反応させ、次いで水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で還元することにより化合物(a-62)を得ることもできる。

<工程A-7>

アミノ誘導体(a-61)または化合物(a-62)にカーバメート誘導体(a-81)を反応させウレア誘導体化合物(a-10)を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなど用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行う。反応は水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

<工程A-8>

アミノ誘導体(a-61)または化合物(a-62)にイソシアナート誘導体(a-82)を反応させ化合物(a-7)を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなど用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行うことができる。反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

<工程A-9>

化合物(a-7)と化合物(a-83)をピリジンなどの塩基存在下反応させウレア誘導体(a-10)を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができ、反応時間は10分から30時間である。反応温度は0℃から加熱還流温度で行うことができる。

<工程A-10>

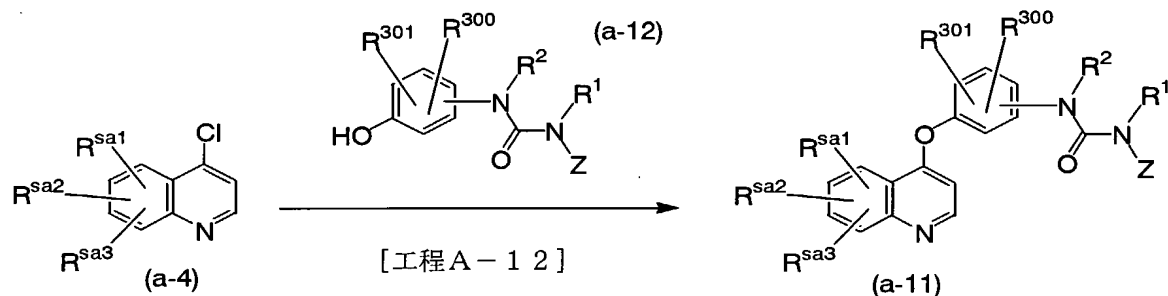
アミノ体化合物 (a-61) または化合物 (a-62) にフェニルクロロフォルメートなどのカーバメート化試薬 (a-84) を作用させカーバメート誘導体 (a-9) を得る工程である。反応はピリジンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

<工程 A-11>

カーバメート誘導体 (a-9) にアミン誘導体 (a-85) を作用させることによりウレア誘導体化合物 (a-10) を得る工程である。反応はトリエチルアミンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを溶媒として使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は室温から加熱還流温度である。

[製造方法 2-2]

化合物 (a-10) の別途製造方法



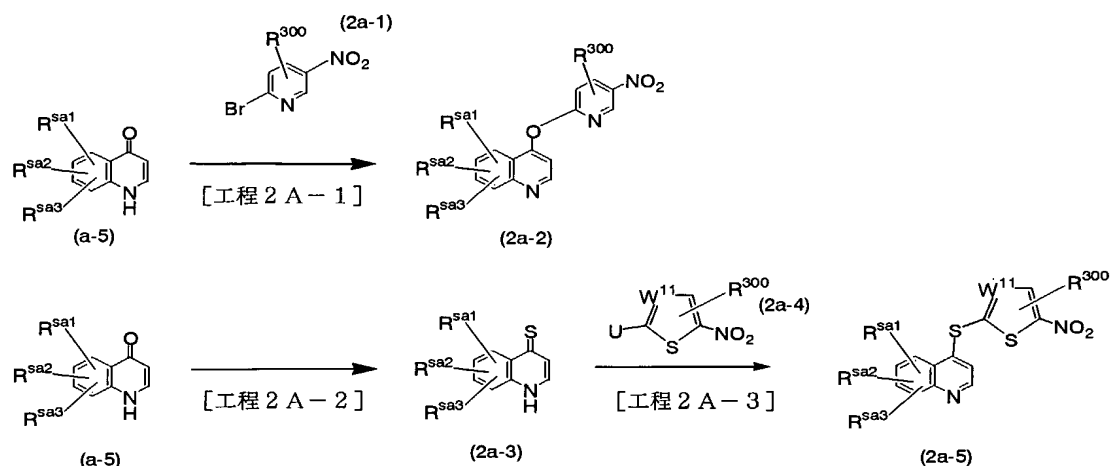
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 A-12>

4-クロロキノリン誘導体 (a-4) にウレア構造を部分構造として有するフェノール誘導体 (a-12) を作用させ、直接一工程で目的の化合物 (a-11) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として使用することができる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

[製造方法 2-3]

化合物 (a-5)、化合物 (a-61) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 A-1>

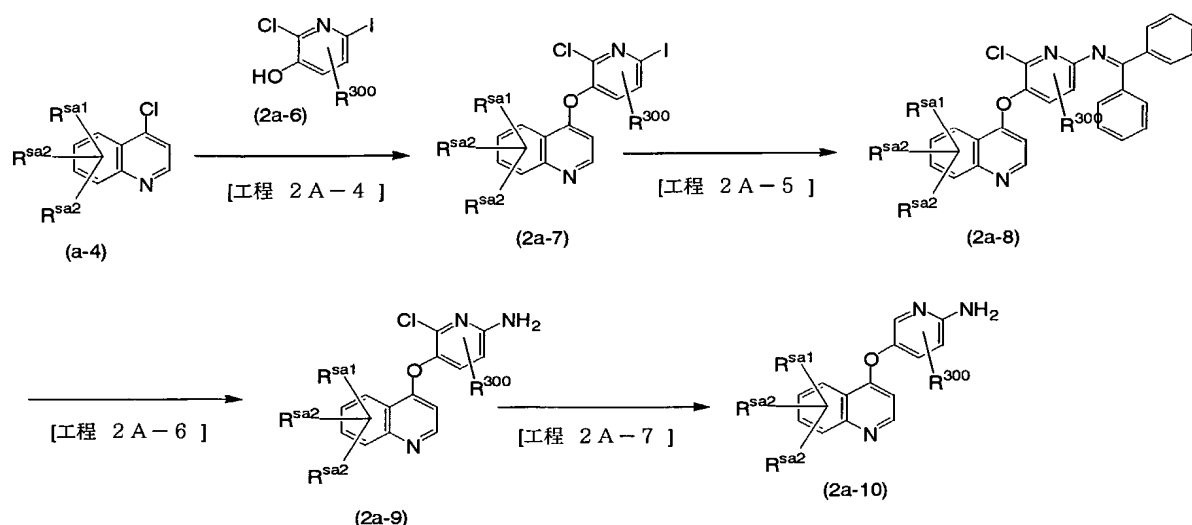
化合物 (a-5) にピリジン誘導体 (2a-1) を反応させ、化合物 (2a-2) を得る工程である。反応は炭酸カリウムなどの塩基を用いてもよい。反応溶媒はジメチルホルムアミドなどが用いることができ、反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

<工程 2 A-2>

キノロン体 (a-5) のチオキノロン体 (2a-3) への変換反応する工程である。反応試薬として、硫化ナトリウム、5硫化リンなどの硫黄化試薬をキノロン体 (a-5) に作用させることによりチオキノロン体を得ることができる。反応溶媒として、ジグリムなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10分から30時間である。

<工程 2 A-3>

チオキノロン体 (2a-3) に化合物 (2a-4) を反応させ化合物 (2a-5) を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10分から30時間である。適宜、ピリジンなどの塩基を使用することができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2A-4>

化合物 (a-4) にヒドロキシピリジン誘導体 (2a-6) を反応させることにより化合物 (2a-7) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いることができる。適宜塩基として有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基、例えば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 2A-5>

化合物 (2a-7) とイミン誘導体とのパラジウムカップリング反応により化合物 (2a-8) を得る反応である。反応は、トルエンなどを溶媒として使用し、触媒としてパラジウム誘導体、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、フォスフィン誘導体、例えば、(2, 2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル) を使用し、塩基として、例えば、t-ブトキシカリウムなどを使用することができる。反応温度は、約50℃から加熱還流温度である。反応時間は、約1時間から10時間である。

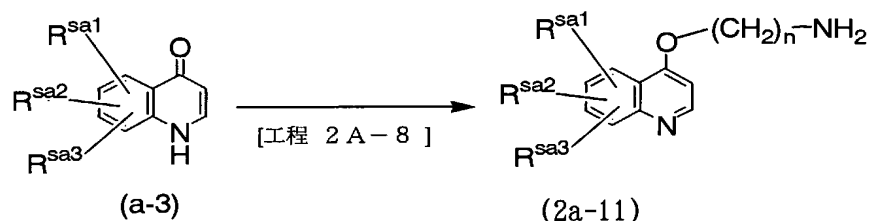
<工程 2A-6>

化合物 (2a-8) からアミノ誘導体化合物 (2a-9) を得る工程である。反応は、エタノール、水などを使用し、塩酸などの酸を作用させることによる。反応温度は、0℃から約100℃である。反応時間は、10分から約10時間で

ある。

<工程 2 A-7>

化合物 (2 a-9) を脱クロル化し化合物 (2 a-10) を得る工程である。パラジウムカーボン-水素による接触還元などが使用できる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。塩基として、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。



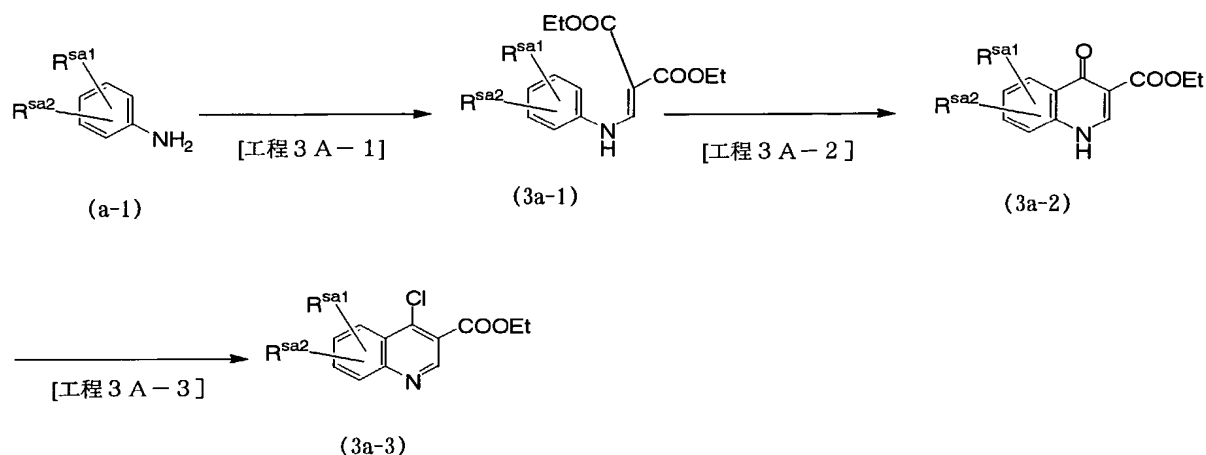
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 A-8>

キノロン体化合物 (a-3) を 4-アミノアルコキシキノリン体 (2 a-11) に変換する反応である。化合物 (a-3) に N-アルキルフルイミド誘導体作用させ、ヒドラジン水和物などにより脱保護することにより目的の化合物 (2 a-11) を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

[製造方法 2-4]

化合物 (a-4) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 A-1>

エナミン (3 a-1) を得る工程である。アニリン誘導体化合物 (a-1) にジエチル エトキシメチレンマロネートを作用させることにより化合物 (3 a-1) を得ることができる。反応は、無溶媒で進行し、反応温度は 100℃程度が適しており、反応時間は30分から数時間である。

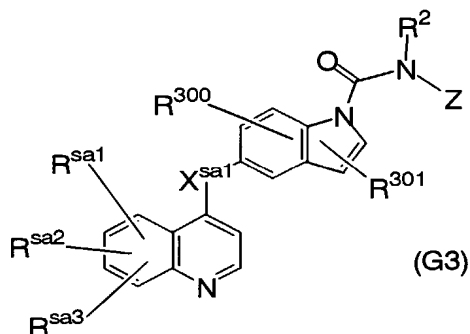
<工程 3 A-2>

環化反応の工程である。化合物 (3 a-1) をビフェニルエーテルービフェニルの混合溶媒中、約 200℃から 260℃程度加熱することにより、環化反応が進行し目的の化合物 (3 a-2) を得ることができ、反応時間は30分から10時間である。

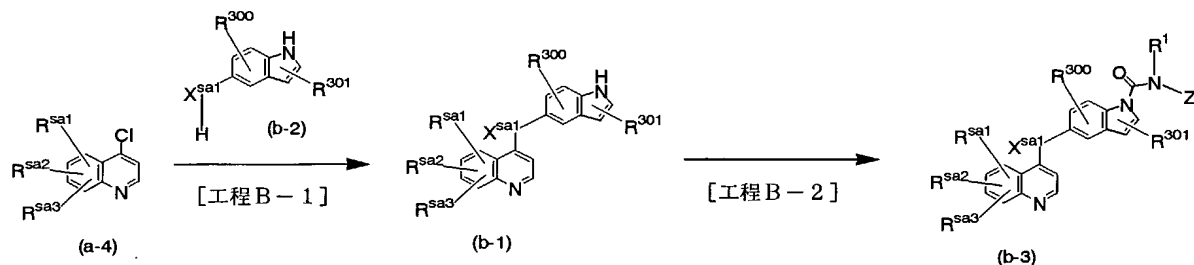
<工程 3 A-3>

クロル化の工程である。<工程 A-3>と同様の操作により化合物 (3 a-2) からクロル体化合物 (3 a-3) を得ることができる。

[製造方法 3]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 3) の代表的製造方法



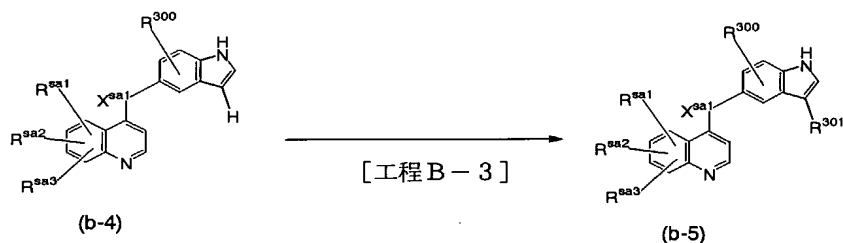
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 B-1>

化合物 (a-4) をインドール誘導体 (b-2) と反応させ、化合物 (b-1) を得る工程である。反応は前記<工程 A-4>と同様な条件で行うことができる。

<工程 B-2>

化合物 (b-1) からウレア誘導体化合物 (b-3) を得る工程である。試薬としては前記イソシアナート誘導体 (a-82) や前記カーバメート誘導体 (a-81) を用いることができる。反応は前記<工程 A-7>、<工程 A-8>および<工程 A-9>と同様な条件で行うことができる。



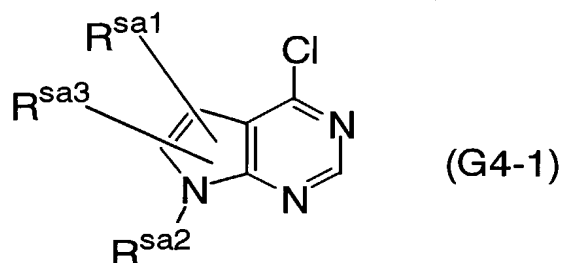
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 B-3>

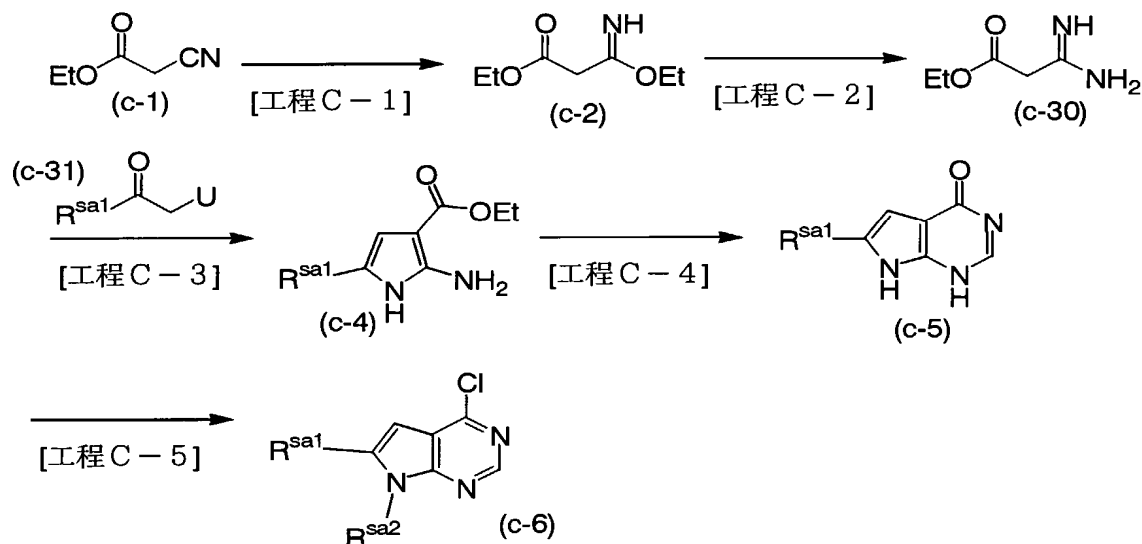
インドールの 3 位への置換基の導入の工程である。化合物 (b-4) を N-クロロスチンイミド、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬または、オキシ塩化リンやチオニルクロリドとジメチルホルムアミドとの混合試薬を作用させることにより化合物 (b-5) を得ることができる。反応溶媒は、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどを使

用することができ、反応温度は、0℃から加熱還流温度であり、反応時間は、10分から30時間である。

[製造方法4-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G4-1)の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

一般式(G4-1)は、WO97/02266, PCT/EP96/02728, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285-2292に記載された方法に従い合成することができる。

<工程C-1>

イミデートを合成する反応である。シアノ酢酸エチルをジオキサンなどの溶媒中で塩酸を作用させることにより目的のイミデート体化合物(c-2)を得ることができる。反応温度は0℃付近から室温が望ましく、反応時間は数時間から数

日間である。

<工程 C-2>

アミジン合成する反応である。化合物 (c-2) をエタノール中アンモニアガスを作用させることにより目的のアミジン体化合物 (c-3) を得ることができる。反応温度は 0℃付近から室温であり、反応時間は数時間である。

<工程 C-3>

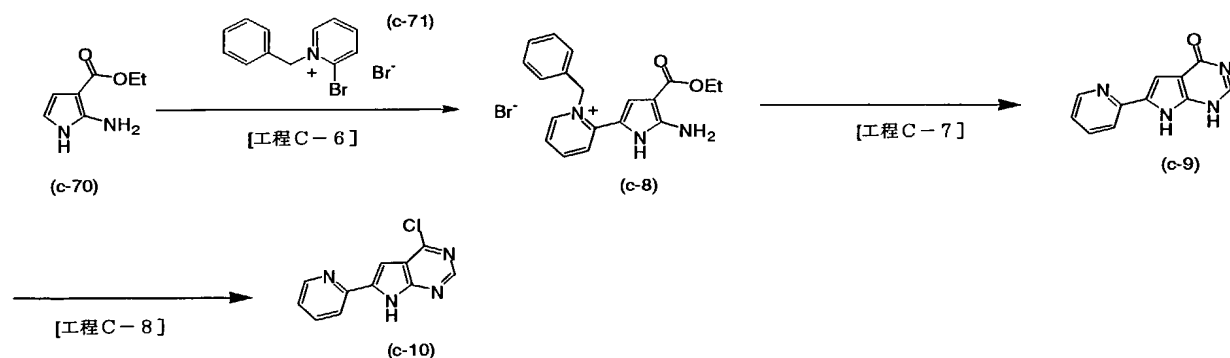
ピロール誘導体を合成する反応である。化合物 (c-3) をエタノール中、 α -ハロケトン誘導体 (c-31) と反応させることにより、目的のピロール誘導体化合物 (c-4) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日間である。

<工程 C-4>

ピロール環のピロロピリミジン環への閉環反応である。化合物 (c-4) にホルムアミド、蟻酸を作用させることにより目的の化合物 (c-5) を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用でき、反応温度は 100℃付近から加熱還流温度である。反応時間は数時間から数日である。

<工程 C-5>

クロル化の工程である。<工程 A-3>と同様の操作により、目的のクロル体化合物 (c-6) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 C-6>

ピロール誘導体化合物 (c-70) の 5 位に置換基を導入する反応である。化合物 (c-70) に 2, 6-ルチジン存在化、化合物 (c-71) を窒素気流化、遮光条件で作用させることにより目的の化合物 (c-8) を得ることができる。

。反応溶媒は、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は0℃から室温であり、反応時間は1時間から30時間である。

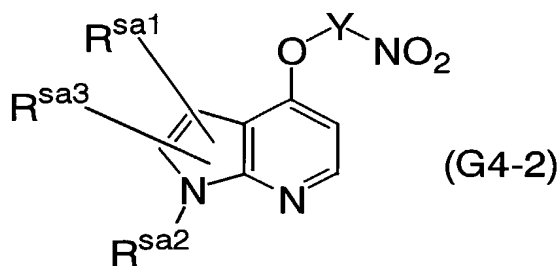
<工程 C-7>

(工程 C-4) と同様の操作により化合物 (c-9) を得ることができる。

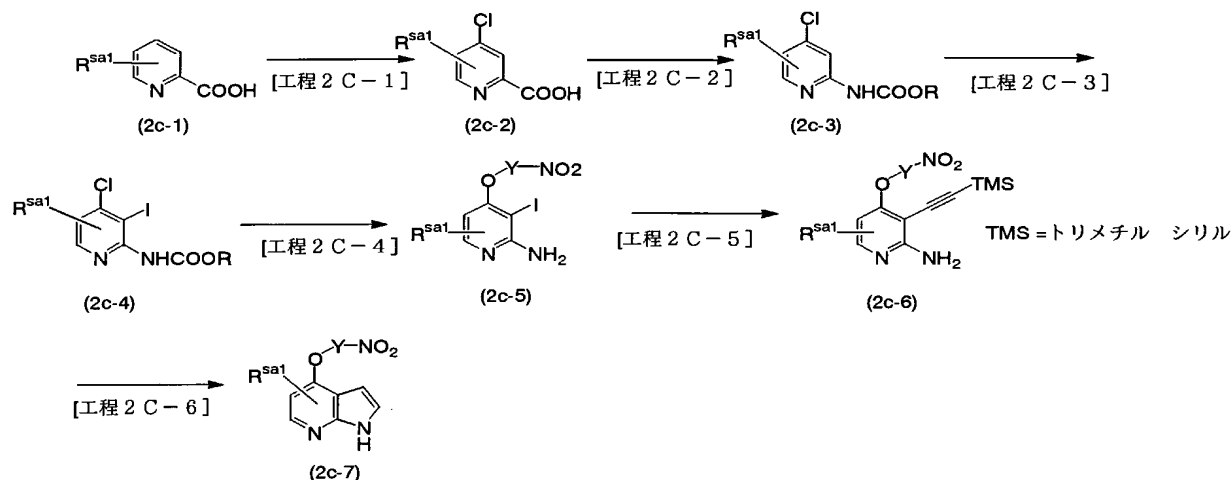
<工程 C-8>

(工程 A-3) と同様の操作により化合物 (c-10) を得ることができる。

[製造方法 4-2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G4-2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 C-1>

クロル化反応である。化合物 (2c-1) に塩化チオニルを作用させると目的の化合物 (2c-2) を得ることができる。反応溶媒は、塩化チオニルなどが使用でき、反応温度は加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日である。

<工程 2 C-2>

カルボン酸のカーバメート誘導体（2 c - 3）への転位反応である。カルボン酸誘導体化合物（2 c - 2）にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、t e r t - ブタノール、ベンジルアルコール、トリメチルシリルアルコールなどを作用させると目的のカーバメート誘導体化合物（2 c - 3）を得ることができる。反応溶媒は、t e r t - ブタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2 C - 3>

ヨード化反応である。塩基によりピリジンの3位にアニオンを発生させ、ヨウ素を作用させることによりヨード体化合物を得て、さらに脱カーバメート反応を行うことにより目的の化合物（2 c - 4）を得ることができる。ヨード化の反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどが使用でき、反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、n - ブチルリチウムなどを使用することができる。N、N、N'、N' - テトラメチルエチエンジアミンなどの塩基も適宜添加することができる。脱カーバメート反応の反応溶媒は、水、アルコール類などが使用でき、酸として、臭化水素酸水溶液、塩酸水溶液などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は1分から数時間である。

<工程 2 C - 4>

<工程 A - 4>と同様の操作により目的の化合物（2 c - 5）を得ることができる。

<工程 2 C - 5>

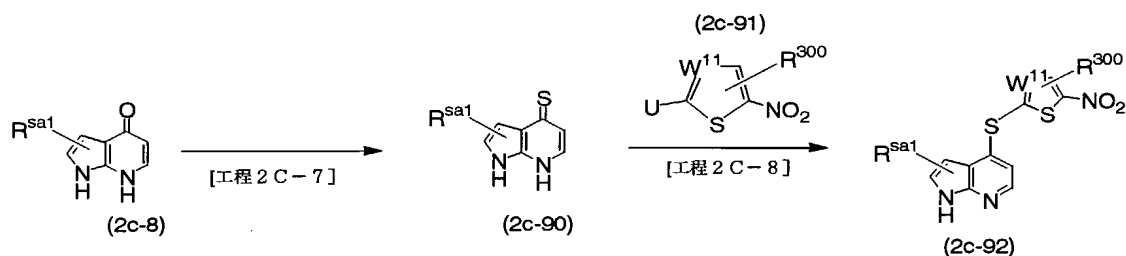
ヨード体（2 c - 5）とアセチレン誘導体とのカップリング反応である。ヨード体にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなど、ヨウ化第一銅など存在化、（トリメチル）アセチレンなどを作用させることにより目的の化合物（2 c - 6）を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2 C - 6>

環化反応である。化合物(2c-6)をヨウ化第一銅存在化、加熱することにより目的の環化体化合物(2c-7)を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は80℃から加熱還流温度であり、反応時間は5分から10時間である。

[製造方法4-3]

製造方法4-2中の化合物(2c-7)の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

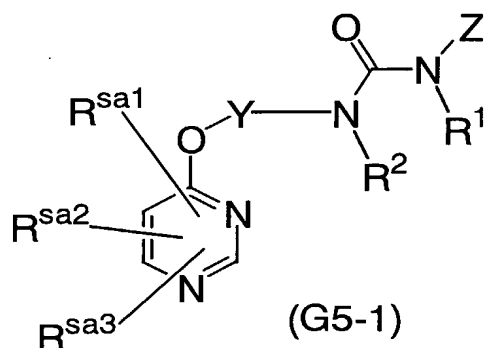
<工程 2C-7>

ケトン体(2c-8)のチオケトン体(2c-90)への変換反応である。<工程 2A-2>と同様の操作により合成することができる。

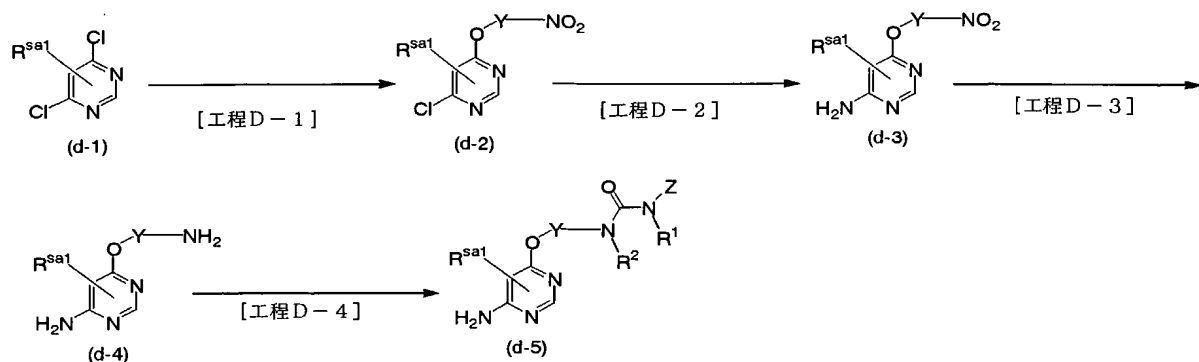
<工程 2C-8>

<工程 2A-3>と同様の操作により合成することができる。

[製造方法5-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G5-1)の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程D-1>

(工程A-4)と同様の操作により目的の化合物(d-2)を得ることができる。

<工程D-2>

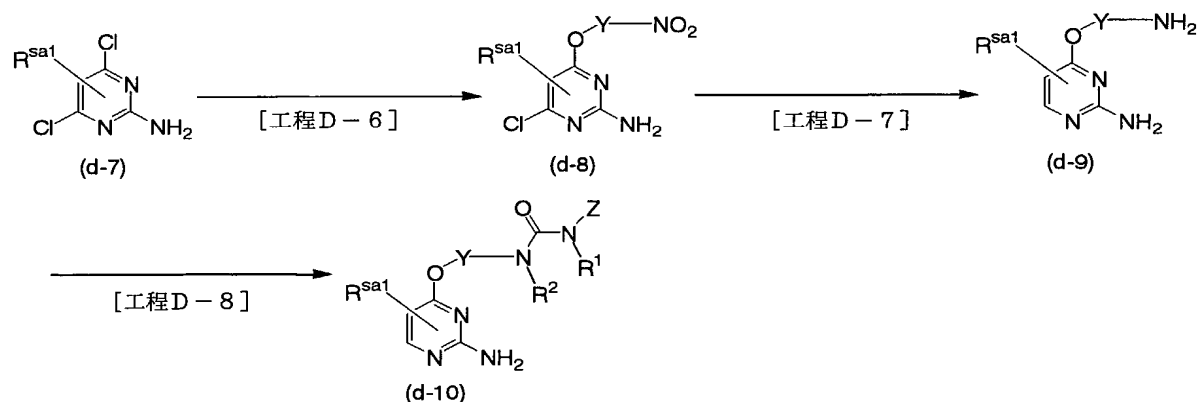
クロル基のアミノ化の工程である。2-クロロピリミジン誘導体(d-2)にアンモニアを作用させることにより目的のアミノ体化合物(d-3)を得ることができる。反応溶媒は、エタノール、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程D-3>

ニトロ体化合物(d-3)のアミノ体化合物(d-4)への還元反応である。(工程A-5)と同様の操作により目的のアミノ体化合物(d-4)を得ることができる。

<工程D-4>

(工程A-7)と同様の操作により目的のウレア体化合物(d-5)を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 D-6>

(工程 A-4) と同様の操作により目的の化合物 (d-8) を得ることができる。

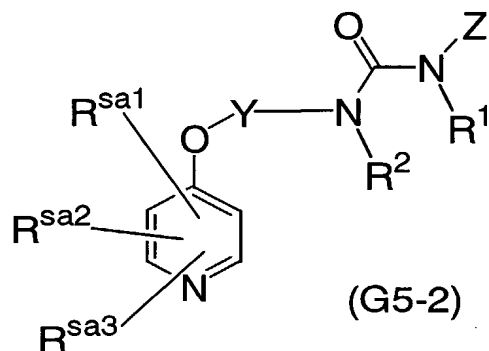
<工程 D-7>

脱クロル化およびニトロ基の還元反応の工程である。水酸化パラジウム-水素などの一般的な接触還元条件により目的の化合物 (d-9) を得ることができる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

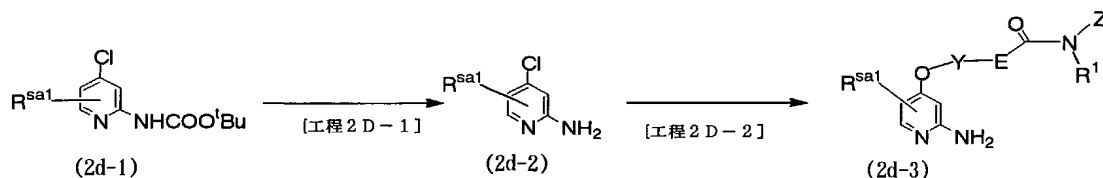
<工程 D-8>

(工程 A-7) と同様の操作により目的のウレア体化合物 (d-10) を得ることができる。

[製造方法 5-2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G5-2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

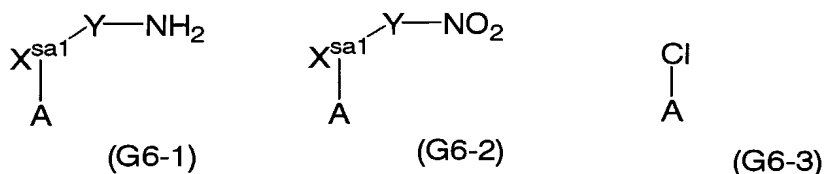
<工程 2 D - 1>

脱カーバメート反応である。化合物 (2 d - 1) に酸を作用させることにより目的のアミン誘導体化合物 (2 d - 2) を得ることができる。溶媒として、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。酸として、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを使用することができる。

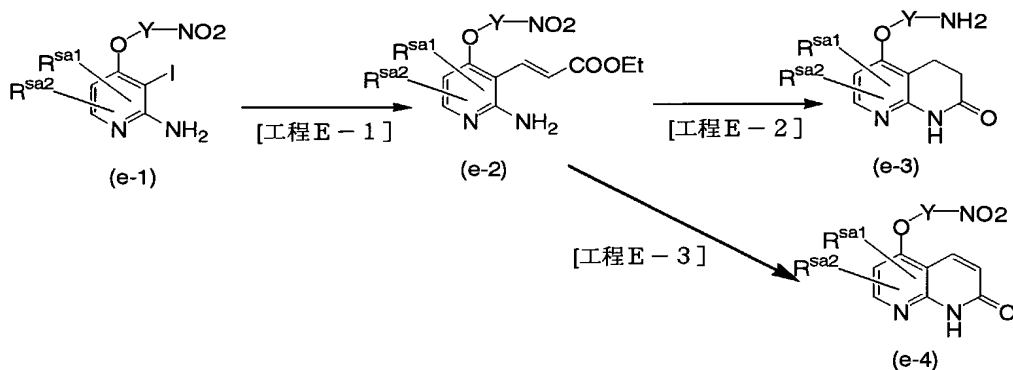
<工程 2 D - 2>

化合物 (2 d - 2) を用い、製造方法 5 - 1 中の [工程 D - 6] ~ [工程 D - 8] と同様に操作を行い、ウレア誘導体 (2 d - 3) を得ることができる。

[製造方法 6]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 6 - 1) (G 6 - 2) (G 6 - 3) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 E - 1>

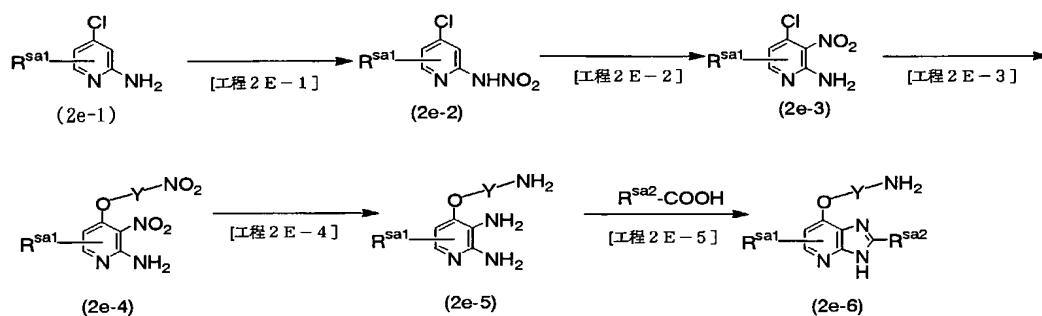
ヨード体とエチルアクリレートとのカップリング反応である。化合物 (e-1) に、触媒としてパラジウムアセテートなど、3級アミン、例えば、トリブチルアミンなどの存在化にエチルアクリレートを作用させると目的の化合物 (e-2) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は100℃から加熱還流温度であり、反応時間は5分から30時間である。

<工程 E-2>

二重結合の還元、次いで環化反応とニトロ基の還元反応である。化合物 (e-2) にパラジウム炭素-水素の条件で反応を行うと二重結合の還元、環化反応、ニトロ基の還元が進行する。反応溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアルデヒドなどを使用することができ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 E-3>

光照射による二重結合の異性化、次いで環化反応である。反応溶媒は、メタノールなどを使用することができ、2'-アセトナフトン存在化、光照射することにより目的の化合物 (e-4) が得られる。反応時間は10分から30時間である。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 E-1>

ニトロ化の反応である。化合物 (2e-1) に硫酸、発煙硝酸を作用させることにより目的の化合物 (2e-2) を得ることができる。反応溶媒は、硫酸、発煙硝酸などを使用することができ、反応温度は0℃から室温である。反応時間は

10分から30時間である。

<工程 2 E - 2>

ニトロ基の転位反応である。化合物 (2 e - 2) に硫酸を作用させることにより目的の化合物 (2 e - 3) を得ることができる。反応溶媒は、硫酸を使用することができ、反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 2 E - 3>

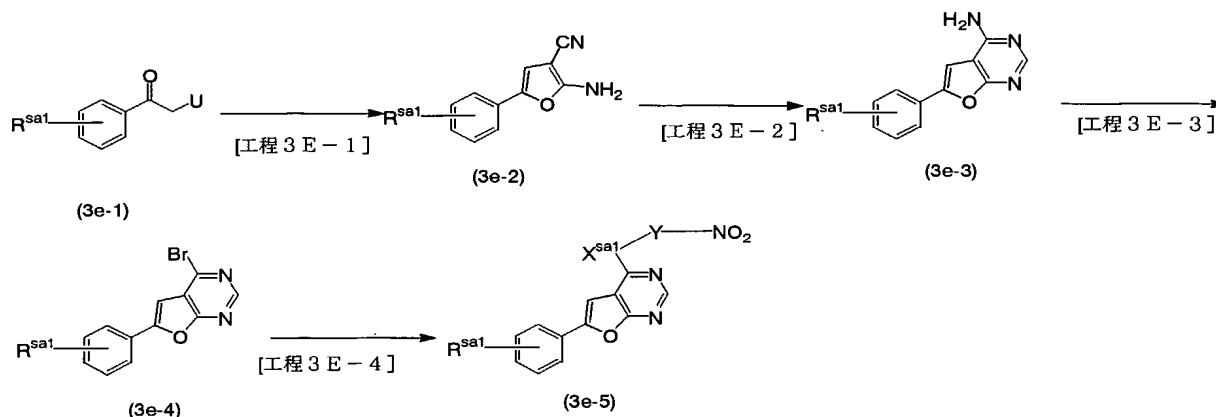
化合物 (2 e - 3) をニトロ基を含有する所望の求核剤と 1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いて求核置換反応させることにより目的のニトロ体化合物 (2 e - 4) が得られる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 2 E - 4>

ニトロ基のアミノ基への還元反応である。<A - 5>と同様の操作により目的の化合物 (2 e - 5) を得ることができる。

<工程 2 E - 5>

カルボン酸とジアミン体 (2 e - 5) による縮合反応である。ジアミン体化合物 (2 e - 5) にカルボン酸を作用させることにより目的の化合物 (2 e - 6) を得ることができる。反応溶媒は、ポリリン酸などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。脱水剤として、ポリリン酸、五酸化リンなどを用いることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 E - 1>

ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、35巻、1313 (1998)に記載の方法によって合成することができる。 α -ハロケトン誘導体 (3 e - 1) にマロノニトリルを作用させることにより化合物 (3 e - 2) を合成することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として、ジエチルアミンを使用することができる。

<工程 3 E - 2>

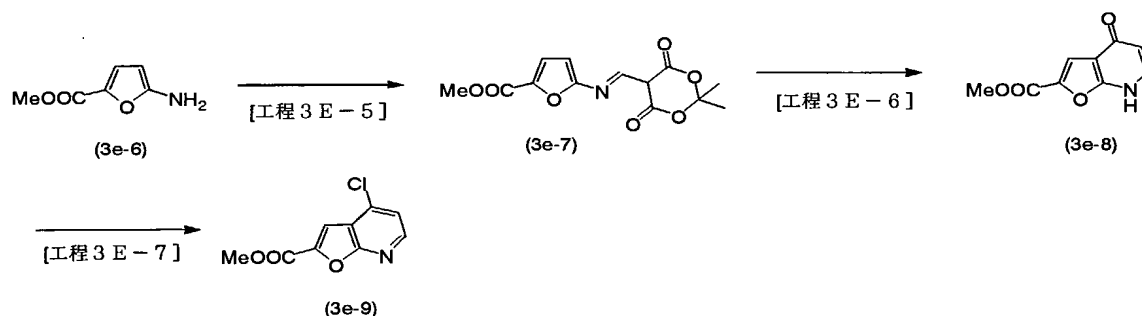
フロピリミジン環構築の工程である。化合物 (3 e - 2) をホルムアミド中、無水酢酸を添加し、200℃程度に加熱することにより目的の化合物 (3 e - 3) を得ることができる。反応時間は数時間程度である。

<工程 3 E - 3>

ブロム化の反応である。化合物 (3 e - 3) にジブロモメタンと亜硝酸イソアミルを作用させることにより目的のブロム体化合物 (3 e - 4) を得ることができる。反応溶媒は、ジブロモメタンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

<工程 3 E - 4>

(工程 A - 4) と同様の操作により化合物 (3 e - 5) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 E - 5>

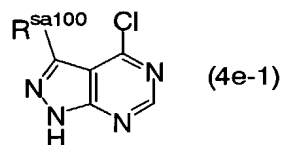
(工程 A - 1) と同様の操作により化合物 (3 e - 7) を得ることができる。

<工程 3 E - 6>

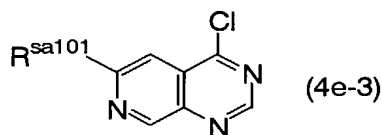
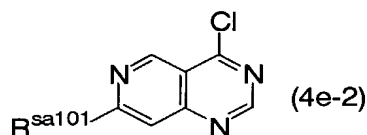
(工程 A-2) と同様の操作により化合物 (3e-8) を得ることができる。

<工程 3E-7>

(工程 A-3) と同様の操作により化合物 (3e-9) を得ることができる。

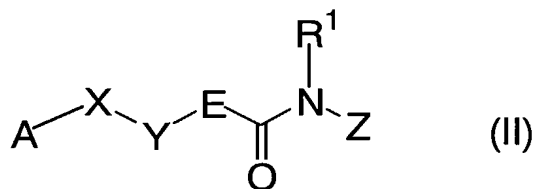


(式中、 R^{sa100} は置換基を有していてもよいフェニルアミノ基または置換基を有していてもよいベンジルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40, 3601 (1997) などに合成方法記載の化合物。



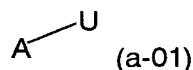
(式中、 R^{sa101} は、フッ素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C1-6 アルコキシ基または置換基を有していてもよい C2-7 アシルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、39, 1823 (1996) などに合成方法記載の化合物。

[製造方法 7]



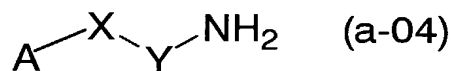
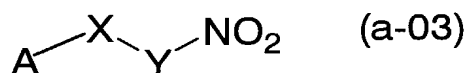
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (II) の代表的製造方法

(1) 式、



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(a-01)は一般にこれまで知られている通常の有機反応などを利用して合成することができる。また、化合物(a-01)として、前記製造方法4-1、4-2、5-1、5-2、6中に記載の化合物(c-6)、(c-10)、(2c-4)、(d-1)、(d-2)、(d-7)、(3e-4)、(2e-4)、(3e-9)、(4e-1)、(4e-2)または(4e-3)などを用いることができる。化合物(a-01)を用い、(製造方法2-1)中の(工程A-4)～(工程A-11)記載の反応条件、(製造方法2-2)中記載の反応条件、(製造方法2-3)中記載の反応条件、および(製造方法3)中記載の反応条件を用いることにより、化合物(II)を製造することができる。

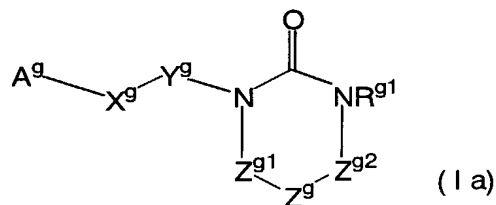
(2)



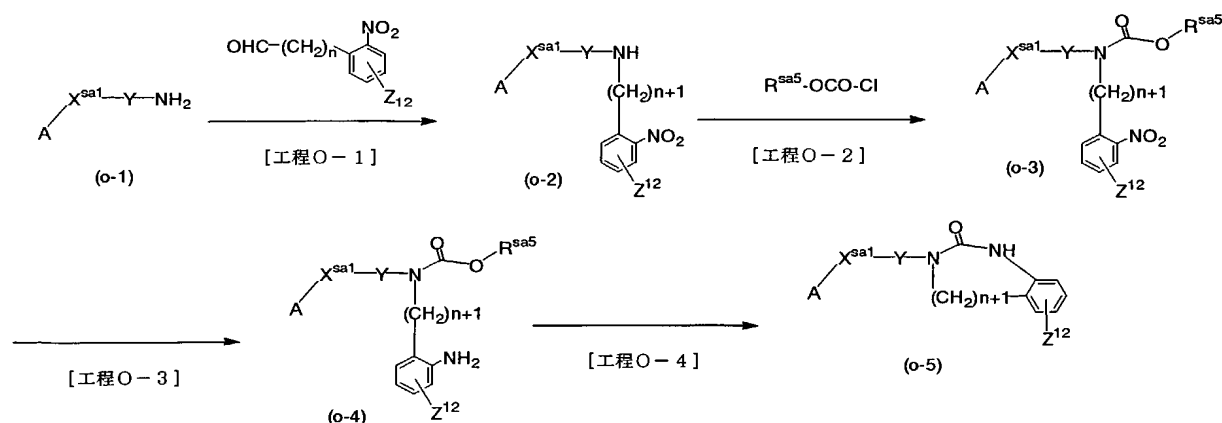
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

化合物(a-03)または(a-04)を、製造方法2-1中の[A-5]～[A-11]の条件を適宜組み合わせて用いて、ウレア誘導体(II)を得ることができる。化合物(a-03)または(a-04)としては、具体的には例えば化合物(2c-7)、(2c-92)、(e-4)、(3e-5)、(e-3)、(e-6)などを用いることができる。

[製造方法8-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物の代表的合成法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程O-1>

還元的アミノ化の工程である。化合物(o-1)にアルデヒド誘導体を還元的に作用させることにより目的の化合物(o-2)を得ることができる。反応溶媒は、酢酸、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、メタノールなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。還元剤としては、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド、ソジウムボロヒドリドなどを使用することができる。

<工程O-2>

カーバメート化の工程である。化合物(o-2)にクロロホーマート誘導体を作用させることにより目的の化合物(o-3)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

<工程O-3>

ニトロ基のアミノ基への還元の工程である。<A-5>と同様の操作により目的の化合物(o-4)を得ることができる。

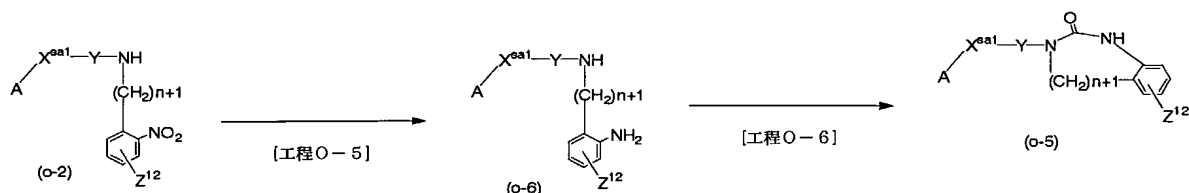
<工程O-4>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在するアミノ基とカーバメート基が反応して目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど

を使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

[製造方法8-2]

化合物(o-5)の別途製造方法



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

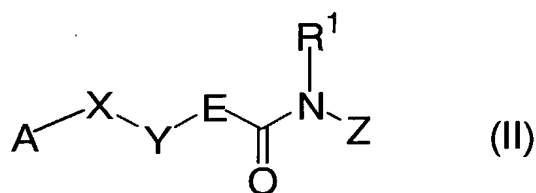
<工程O-5>

ニトロ基のアミノ基への還元工程である。<A-5>と同様の操作により目的のジアミン体化合物(o-6)を得ることができる。

<工程O-6>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在する2つのアミノ基をホスゲン、トリホスゲン、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム、ヘキサフルオロフォスフェート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヒドロクロリド、1,1-カルボニルジイミダゾールなどを縮合剤として用いることにより目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として適宜、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを添加することができる。

[製造方法9]

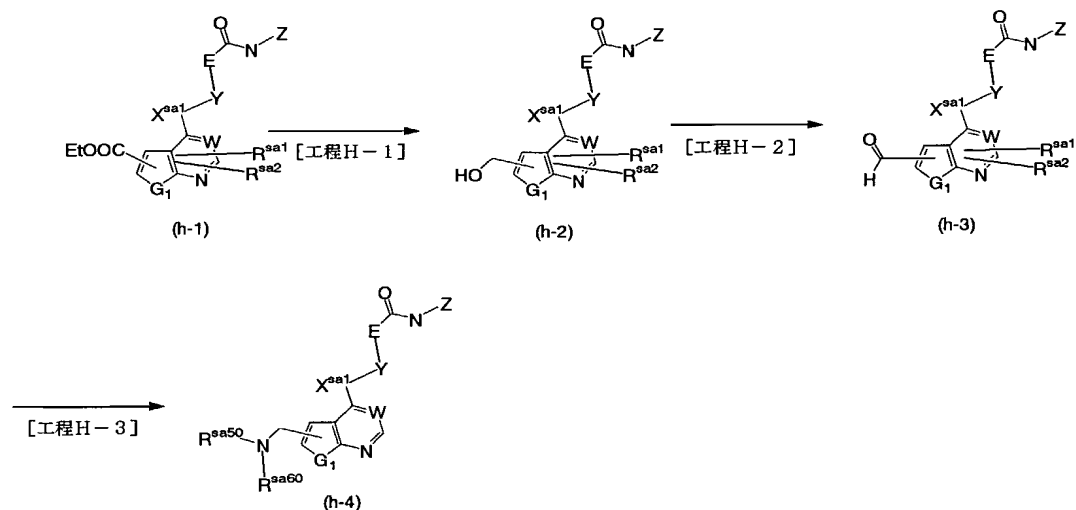


(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物 (I I) 中の環A上の置換基の変換反応

一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基形成反応、脱保護反応、加水分解反応、脱水反応、転移反応、求核反応、求核置換反応および芳香環求電子置換反応など有機反応を適宜用いることにより行うことができる。

具体的には例えば以下のように、環A上の置換基変換を行うことができる。また、以下の反応を (1) 適宜組み合わせることもでき、(2) 最終物だけでなく中間体に用いることもでき、(3) 環Aに直接結合している置換基の変換だけでなく、環Aの置換基中にあり、直接結合していない部位の置換基変換にも用いることができる。

[製造方法 10]



(式中、 G_1 は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する。そのほか各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 H-1>

エステル体化合物 (h-1) のアルコール体化合物 (h-2) への還元反応で

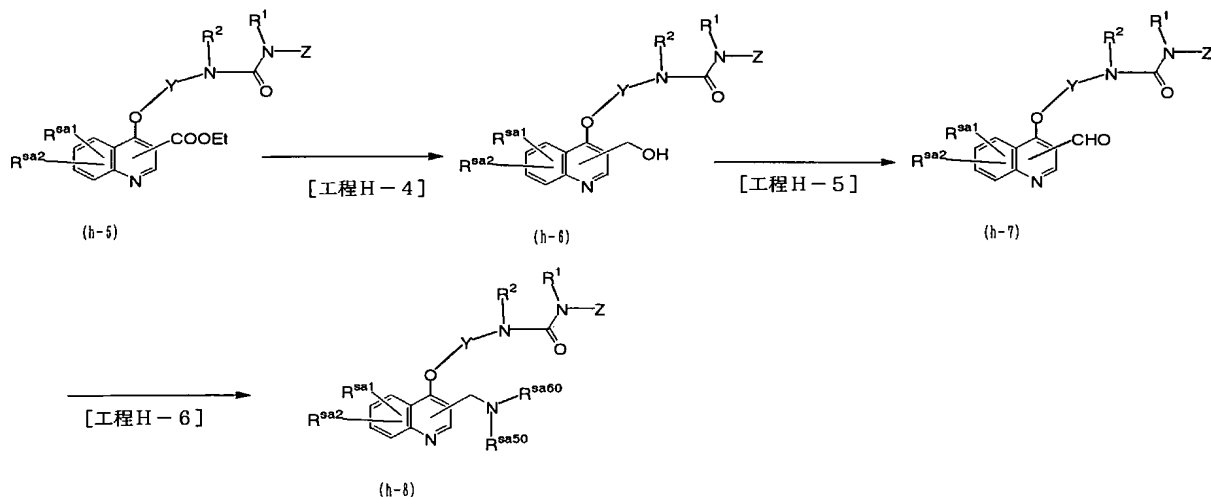
ある。還元剤としては、リチウムボロヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリドなどを使用することができ、反応溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 H-2>

アルコール体化合物(h-2)のアルデヒド体化合物(h-3)への酸化反応である。酸化剤としては、二酸化マンガン、ピリジウムクロクロメート(PCC)、ピリジウムジクロメート(PDC)などを使用することができ、反応溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

<工程 H-3>

還元的脱アミノ化反応である。アルデヒド誘導体化合物(h-3)にアミノ誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより化合物(h-4)を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 H-4>

エステル体化合物(h-5)のアルコール体化合物(h-6)への還元反応である。(工程 H-1)と同様の操作により目的の化合物(h-6)を合成するこ

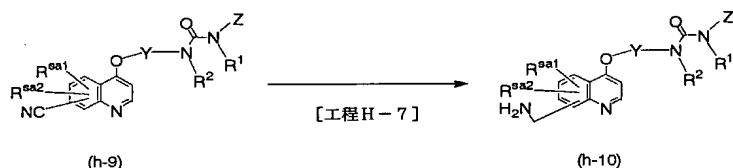
とができる。

<工程 H-5>

アルコール体化合物 (h-6) のアルデヒド体化合物 (h-7) への酸化反応である。(工程 H-2) と同様の操作により目的の化合物 (h-7) を合成することができる。

<工程 H-6>

還元的脱アミノ化反応である。(工程 H-3) と同様の操作により化合物 (h-7) から目的の化合物 (h-8) を得ることができる。

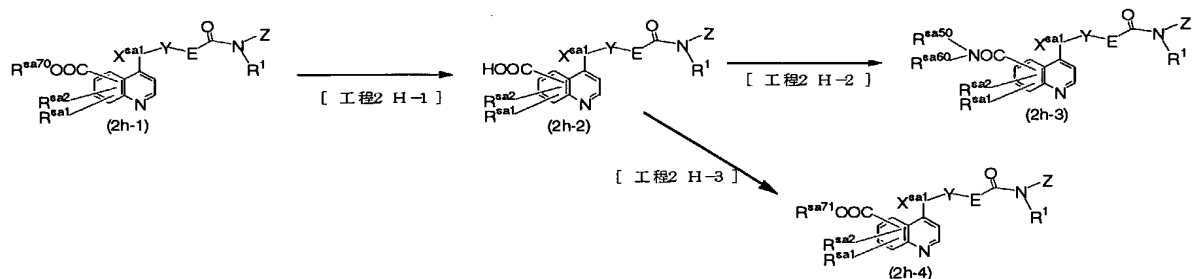


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 H-7>

シアノ基のアミノメチル基への還元反応の工程である。通常の接触還元反応 (パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-水素など) により化合物 (h-9) から目的の化合物 (h-10) を得ることができる。反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

[製造方法 10-2]



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 H-1>

化合物 (2h-1) 中のエステルの加水分解反応を行い、化合物 (2h-2) を得る工程である。反応中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム

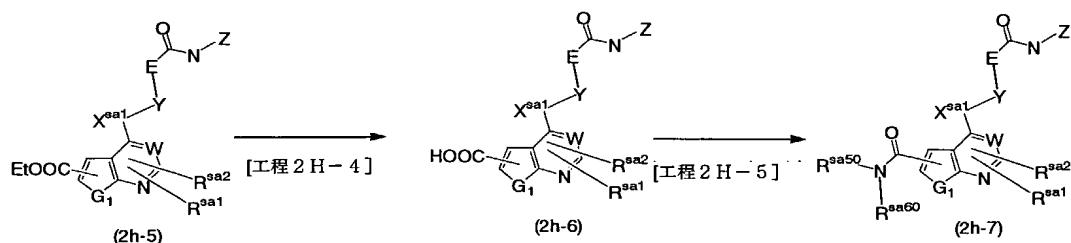
ム、炭酸ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、水、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

<工程 2 H-2>

カルボン酸とアミン誘導体との縮合反応によるアミド誘導体(2h-3)の合成である。化合物(2h-2)とアミン誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物(2h-3)を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェートなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

<工程 2 H-3>

カルボン酸とアルコールとの縮合反応によるエステル体(2h-4)の合成である。化合物(2h-2)とアルコール誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物(2h-3)を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリドなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

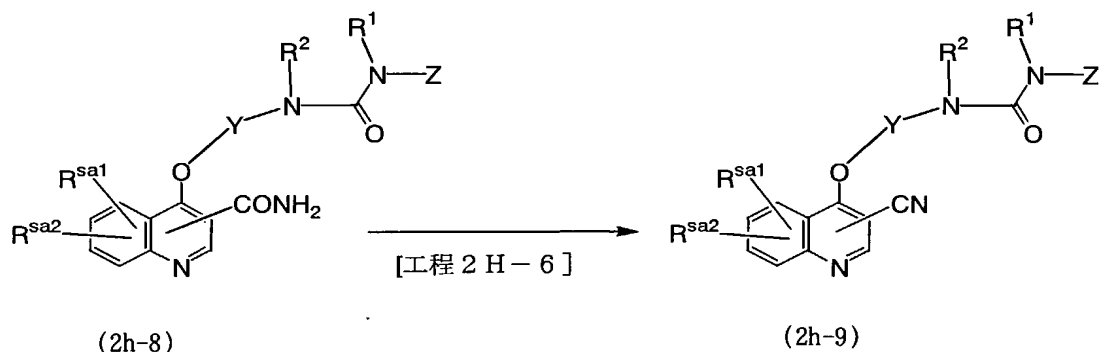
<工程 2 H-4>

化合物(2h-5)中のエステルの加水分解反応を行い、化合物(2h-6)

を得る工程である。(工程 2 H-1)と同様の操作により化合物(2 h-5)から化合物(2 h-6)を得ることができる。

<工程 2 H-5>

カルボン酸誘導体(2 h-6)とアミノ誘導体との縮合反応によりアミド誘導体(2 h-7)を合成する工程である。(工程 2 H-2)と同様の操作により化合物(2 h-6)から化合物(2 h-7)を得ることができる。

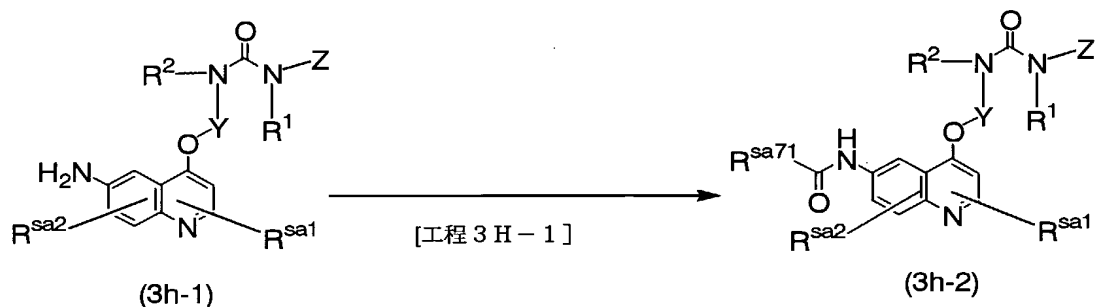


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 H-6>

カルバモイル化合物(2 h-8)の脱水反応によるニトリル誘導体(2 h-9)を得る工程である。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを使用することができ、脱水試薬として、塩化チオニル、トリフルオロ酢酸無水物、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを使用することができる。塩基として、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

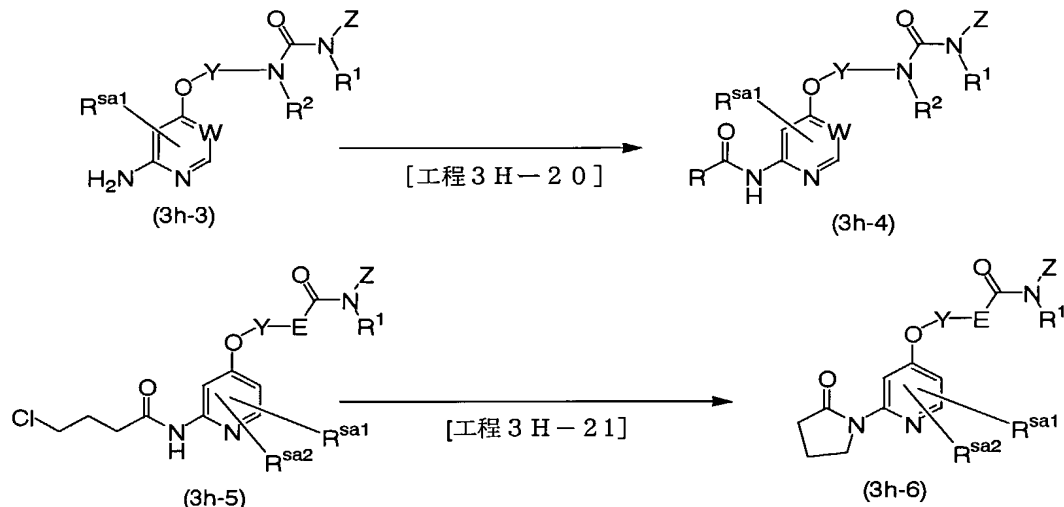
[製造方法 10-3]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 H-1>

アミノ基のアシル化の工程である。化合物（3h-1）に酸クロリド、または酸無水物などを作用させることにより目的の化合物（3h-2）を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミンなどを使用することができる。



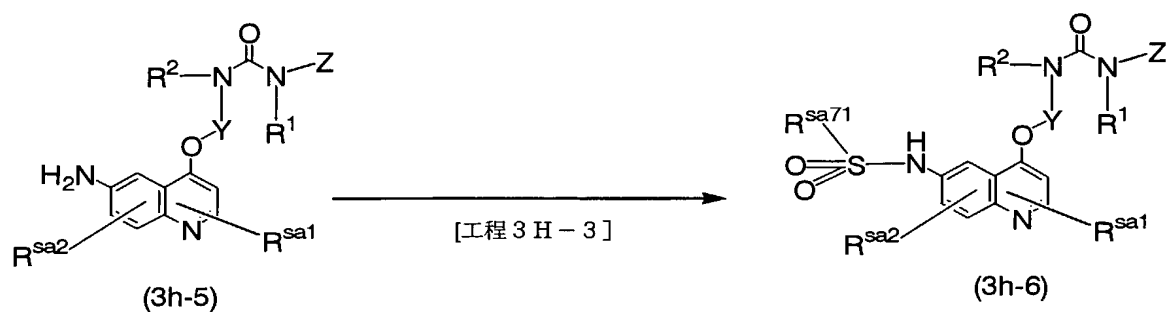
（式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。）

<工程 3H-20>

アシル化の工程である。化合物（3h-3）に酸クロリド、酸無水物などを作用させることにより目的の化合物（3h-4）を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ピリジンなどが使用でき、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

<工程 3H-21>

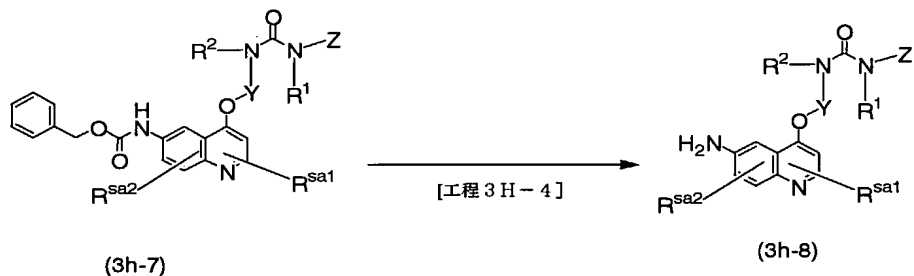
環化反応である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用することができる、反応温度は100℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 H - 3>

スルホンアミド化の工程である。化合物(3h-5)にスルホニルクロリド誘導体を作用させることにより目的の化合物(3h-6)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、トリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

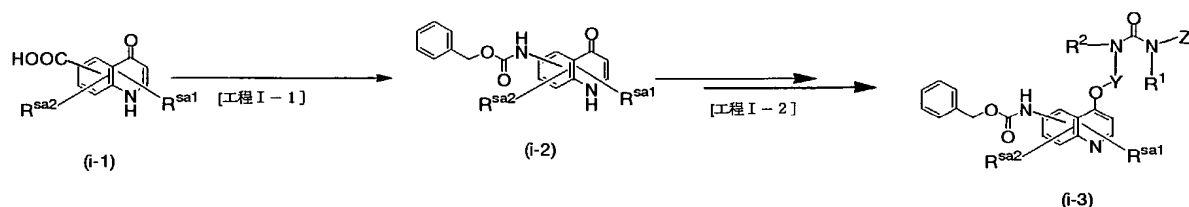


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 H - 4>

脱ベンジルオキシカルボニル化の工程である。通常の接触還元反応(パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素と水素など)により、化合物(3h-7)から化合物(3h-8)を得ることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

[製造方法 11]



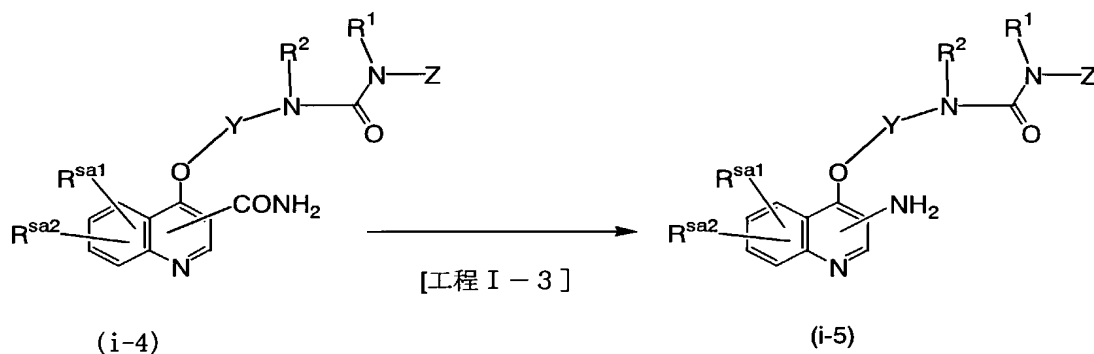
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I - 1>

カルボン酸のアミノ誘導体 (i-2) への転位反応である。カルボン酸誘導体 (i-1) にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、ベンジルアルコールを作用させることにより、化合物 (i-1) から化合物 (i-2) を得ることができる。反応溶媒は、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 I - 2>

(工程 A-4) (工程 A-5) (工程 A-7) と同様の操作により、化合物 (i-2) から化合物 (i-3) を得ることができる。

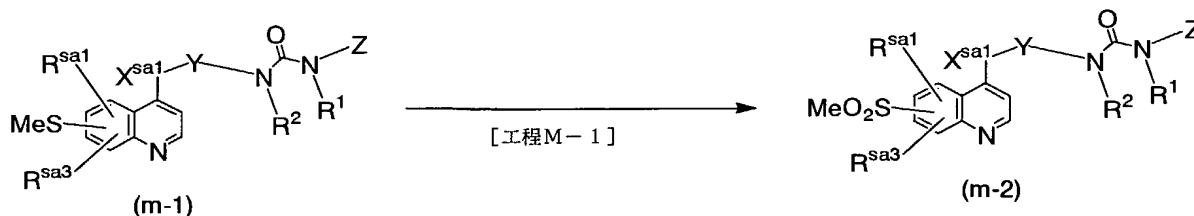


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I - 3>

カルバモイル基のアミノ基への転位反応の工程である。臭素水、水酸化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、化合物 (i-4) からアミノ体化合物 (i-5) を得ることができる。反応溶媒は、水などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 10 時間である。

[製造方法 12-1]

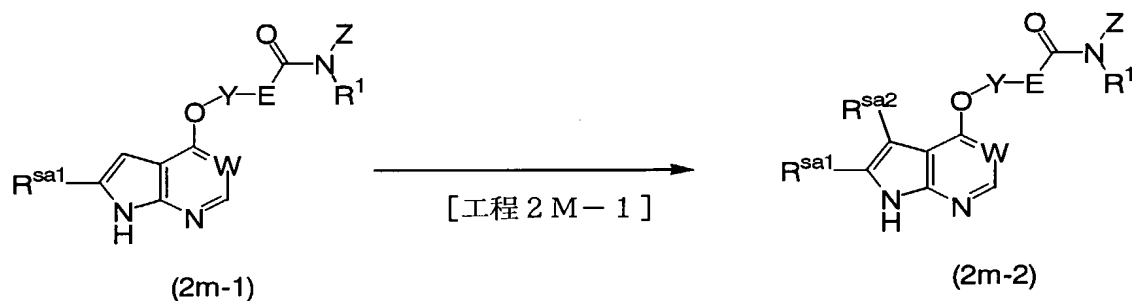


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 M-1>

メチルチオ基のメチルスルホン基への変換反応である。化合物 (m-1) に過酸を作用させることにより目的の化合物 (m-2) を得ることができる。過酸としては、3-クロロ過安息香酸などを使用することができ、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から室温である。

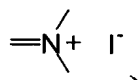
[製造方法 12-2]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

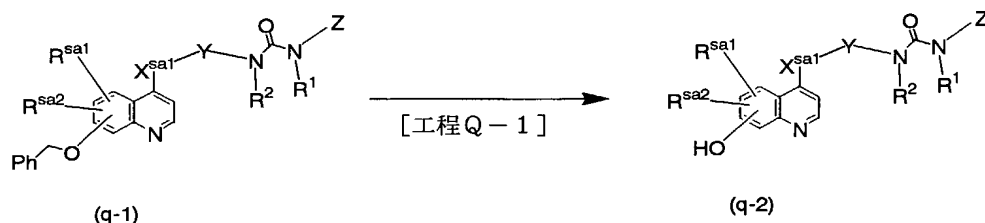
<工程 2M-1>

求電子反応による芳香環への置換基導入の工程である。化合物 (2m-1) に求電子試薬を反応させ化合物 (2m-2) を得ることができる。求電子試薬としては具体的には例えば、ビルスマイヤー (Vilsmeier) 試薬 (ジメチルホルムアミドやN-メチルホルムアニリドとオキシ塩化リンから調整することができる)、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、アシルクロリドとルイス酸 (例えば、塩化アルミニウム、チタニウムテトラクロリドなど) の組合せ、式



で表される試薬などを作用させることができる。それぞれ、ホルミル基、クロル基、ブロム基、アシル基、ジメチルアミノメチル基などを導入することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

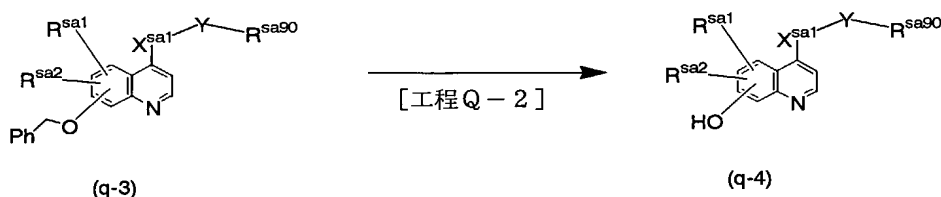
[製造方法13]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 Q-1>

化合物 (q-1) 中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応はベンジル基で保護されたフェノール基を脱保護する通常行われている方法と同様に行うことができる。具体的には例えば、試薬としてトリフルオロ酢酸-チオアニソール、水酸化パラジウム-水素、酸化白金-水素などを用いることができる。反応溶媒は、トリフルオロ酢酸、ジメチルホルムアミドなどを用いることができ、反応時間は10分から30時間で、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

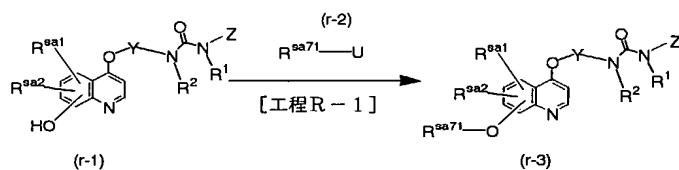


(式中、R^{sa90}はアミノ基またはニトロ基を意味する。その他の各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 Q-2>

化合物 (q-3) 中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応は前記 (工程 Q-1) と同様な条件で行うことができる。

[製造方法14]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

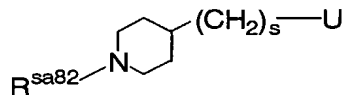
<工程 R-1>

化合物 (r-1) にハロゲン化アルキル誘導体 (r-2) などの求電子試薬を反応させ、化合物 (r-3) を得る工程である。反応はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどを溶媒として使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から加熱還流温度で行うことができる。反応は塩基を用いてもよく、具体的には例えば炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

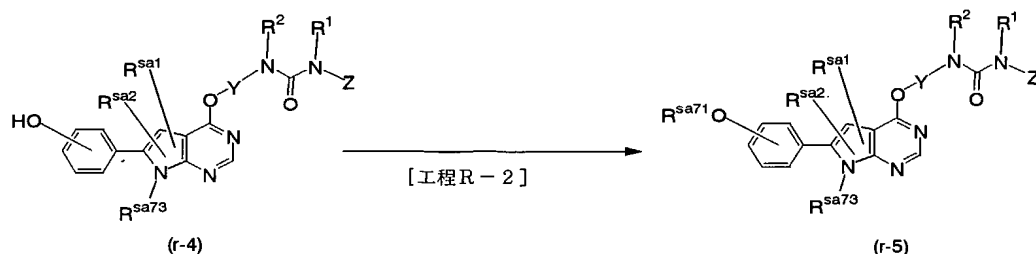
反応させるハロゲン化アルキル誘導体 ($R^{sa71}-U$) としては、具体的には例えば (1) 式、 $R^{sa80}S-(CH_2)_s-Cl$ (式中、 s は 1-6 の整数を意味する。その他の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表されるハロゲン化アルキルチオ誘導体、(2) 式、 $Br-(CH_2)_s-Cl$ (式中、 s は 1-6 の整数を意味する。) で表されるハロゲン化アルキル誘導体、(3) 式



(式中、 U は脱離基を意味する。) で表されるプロピレンオキシド誘導体、(4) 式



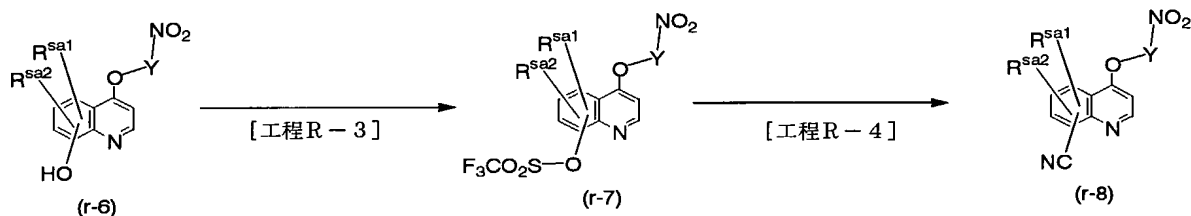
(式中、 U は脱離基を意味し、 R^{sa82} は t -ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味し、 s は 1-6 の整数を意味する。) で表される化合物、または (5) C_{1-6} アルコキシ基で置換されたハロゲン化アルキル誘導体などをあげることができる。



(式中、 R^{sa73} は水素原子または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を意味する。その他の各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-2>

フェノール誘導体 (r-4) に作用させ、置換基 R^{sa71} を導入する工程である。(工程 R-1) と同様の操作により置換基 R^{sa71} を導入することができる。



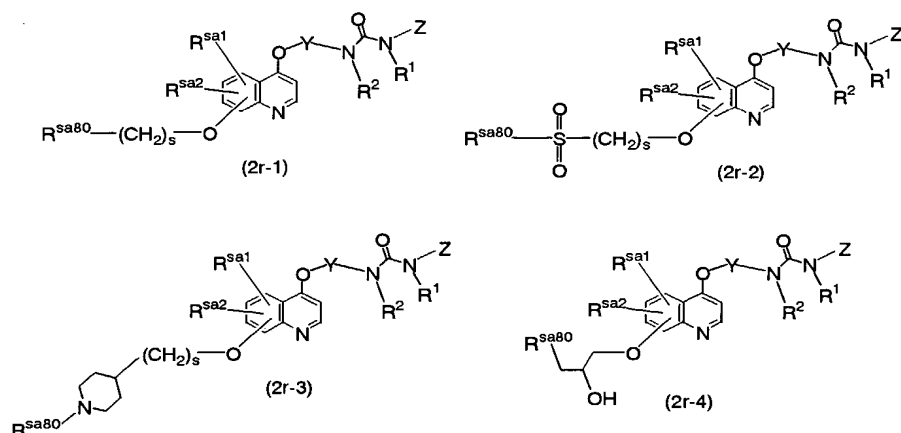
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-3>

水酸基のトリフラート化の工程である。化合物 (r-6) パラニトロフェニルトリフラートなどのトリフラート化試薬を作用させることにより目的の化合物 (r-7) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

<工程 R-4>

トリフラート基のシアノ基への変換反応である。化合物 (r-7) にジンクシアナイド ($Zn(CN)_2$) などのシアノ化試薬を作用させることにより目的の化合物 (r-8) を得ることができる。触媒として、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウムなどを使用することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R - 5>

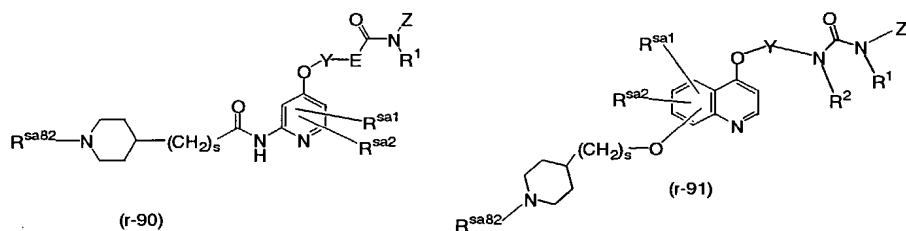
置換基 R^{sa71} 中にチオエーテル基がある場合の化合物 (r - 3) に 3 - クロロ過安息香酸などの酸化剤を反応させ化合物 (2 r - 2) を得る工程である。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から室温である。

<工程 R - 6>

置換基 R^{sa71} 中に塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子やメタンスルホニルオキシ基などの脱離基、あるいはエポキシド基などがある場合の化合物 (r - 3) に求核剤を反応させて化合物 (2 r - 1) または化合物 (2 r - 4) を得る工程である。求核剤としては具体的には例えば、トリアゾールあるいはイミダゾールなどの含窒素芳香族環誘導体、モルホリン、ピロリジンなどのアミン誘導体、アルコール誘導体、フェノール誘導体、チオール誘導体などの求核剤を反応させることができる。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用できる反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、塩基として炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを使用することもできる。

<工程 R - 7>



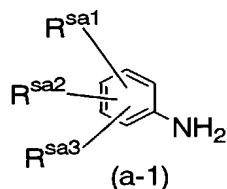
(式中、 R^{sa82} はtertブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

保護基で保護されたアミノ基がある化合物 (r-90) または化合物 (r-91) はアミノ基の脱保護反応をおこない、つづいて脱保護されたアミノ基をアルキル化することができる。

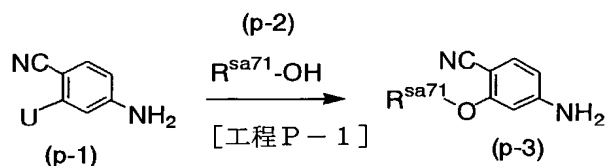
(1) アミノ基の脱保護反応の工程；脱保護の試薬として、トリフルオロ酢酸、塩酸などが使用できる。また、保護基がベンジル基の場合、通常の接触還元反応 (水酸化パラジウム-水素など) による脱保護反応も使用できる。溶媒として、トリフルオロ酢酸、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

(2) 脱保護されたアミノ基をアルキル化の工程；脱保護されたアミノ誘導体にアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物 (2r-3) を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

[製造方法15]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法

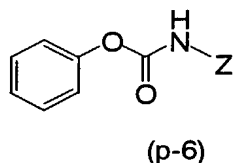


(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

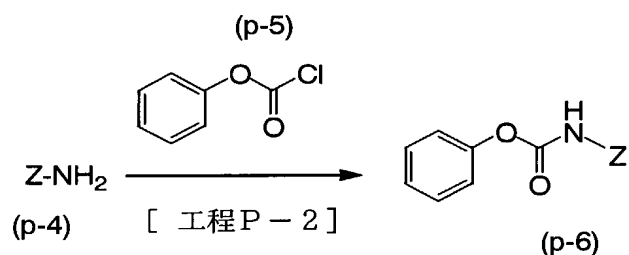
<工程 P-1>

化合物 (p-1) を水素化ナトリウムなどの塩基存在化、アルコール誘導体 (p-2) を反応させ化合物 (p-3) を得ることができる。1-メチルピロリドンやN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応を行い合成することができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

[製造方法 16]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 P-2>

カーバメート誘導体を得る反応である。アミノ誘導体にフェニルクロロホルメートを作用させることにより得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

上記反応は適宜、アミノ基、水酸基やカルボキシル基などの反応性の官能基を保護して行われる。

アミノ基の保護基として、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、*t*-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロルベンジリデン基、3,5-ジ (*t*-ブチル) -4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ (*t*-ブチル) ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

水酸基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などの低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基などのアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基；例えば *t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基などの低級アルコキシカルボニル基；例えば 2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオ

キシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基などのアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

カルボキシ基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシ基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基のような直鎖状若しくは分岐鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

また、カルボキシ基のエステルとしては、有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数6ないし12のアリール基、ベンジル基などの炭素数7ないし20のアラルキル基、炭素数7ないし20のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキ

ル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)-メチル基などを挙げることができる。

本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾロン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

塩基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリ

エチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピロリジン、N－メチルピペリジン、N，N－ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，0〕ウンデカ－7－エン（DBU）、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラートなどが挙げられる。

ハロゲン化剤としての具体例を挙げると、ホスゲン、ジホスゲン（ホスゲン 2 量体）、トリホスゲン（ホスゲン 3 量体）、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、トリクロロメチル・クロロホルメイト、塩化オキザリルや、酸アミドまたはリン酸アミドにこれらハロゲン化剤を作用させて得られるビルスマイヤー試薬など、通常酸ハロゲン化物の合成に用いられているハロゲン化剤であれば、いずれも用いることができる。

還元剤としては、通常有機合成に用いられているものであればよく、特に限定されないが、例えば NaBH_4 、 LiBH_4 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、Selectride、Super Hydride(LiBHEt_3)、 LiAlH_4 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binap などの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂などを用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本明細書中において「薬理学的に許容できる塩」としては、特に種類は限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N’－ジベンジルエチレンジアミン塩、N－メチ

ルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人1日当たり $100\mu\text{g}$ ～ 10g であり、1～数回に分けて投与される。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤，結合剤，滑沢剤，着色剤，矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤，乳化剤，吸収促進剤，界面活性剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸の

アルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

本発明による化合物はインビトロにおいて、１）血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成、２）単独の血管新生因子によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成、３）種々の血管新生因子の受容体キナーゼを強力に抑制する。さらにこれらの作用を有する化合物群の中に癌細胞の増殖を抑制する化合物も見出した。内皮細胞の浸潤・管腔形成は血管新生における重要なプロセスであり、その阻害作用を有する化合物は血管新生抑制作用を有する。しかも、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている（(1) Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF α , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2) Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917 -7932.）。したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（血管新生阻害活性、抗腫瘍活性など）は、以下の方法により評価することができる。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号の一覧を示す。

<略号一覧>

DNA (deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体2)

human placenta (ヒト胎盤)

Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N

‘- [2-ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液))
MgCl₂ (Magnesium Chloride、塩化マグネシウム)
MnCl₂ (Manganese Chloride、塩化マンガン)
Na₃VO₄ (Sodium Orthovanadate (V)、オルトバナジン (V) 酸ナトリウム)
ATP (Adenosine 5 ‘-Triphosphate、アデノシン 5 ‘-三リン酸)
EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)
HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)
FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体 1)
PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)
HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)
EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)
Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス(緩衝液))
NaCl (Sodium Chloride、塩化ナトリウム)
BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)
HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュパーオキシダーゼ)
EGTA (N, N, N ‘, N’ -Tetraacetic acid、N, N, N ‘, N’ -四酢酸)
SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

PCR: polymerase chain reaction, ポリメラーゼ連鎖反応

RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction, 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

RNA: ribonucleic acid, リボ核酸

cDNA: complementary DNA, 相補的 DNA

cRNA: complementary RNA, 相補的 RNA

dNTP: dATP, dCTP, dGTP, dTTPから成る混合物

UTP: Uridine 5'-triphosphate、ウリジン 5'-三リン酸

CTP: Cytidine 5'-triphosphate、シチジン 5'-三リン酸

dATP: 2'-Deoxyadenosine 5'-triphosphate、2'-デオキシアデノシン 5'-三リン酸

dCTP: 2'-Deoxycytidine 5'-triphosphate、2'-デオキシシチジン 5'-三リン酸

dGTP: 2'-Deoxyguanosine 5'-triphosphate、2'-デオキシグアノシン 5'-三リン酸

dUTP: 2'-Deoxyuridine 5'-triphosphate、2'-デオキシウリジン 5'-三リン酸

GAPDH: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

FBS: Fetal bovine serum, ウシ胎児血清

PBS: Phosphate buffered saline, リン酸緩衝生理食塩水

MTT: (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue)

DMSO: Dimethyl sulfoxide, ジメチルスルフォキシド

PDGF: Platelet derived growth factor,
血小板由来増殖因子

EGF: Epidermal growth factor, 上皮増殖因子

FGF2: Fibroblast growth factor2, 繊維芽細胞増殖因子2

VEGF: Vascular endothelial growth factor,
血管内皮増殖因子

HGF: Hepatocyte growth factor, 肝細胞増殖因子

TNF- α : Tumor Necrosis factor alpha, 腫瘍壊死因子アルファ

FCS: Fetal Bovine Serum

EGM-2: Endothelial Cell Growth Medium
-2

薬理試験例1: 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の *invasive tube formation* (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は報告されている方法 (新生化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) において EGM-2 培地 (クロネティクス社より購入) を用い *confluent* になるまで培養した。Transwell (コスター社より購入) 培養プレートの *inner well* に 0.4 ml のウシフィブリノーゼン (シグマ社より購入) を加え 0.7 units/ml のトロンビン (シグマ社より購入) で固まらせた。HUVEC をトリプシン、EDTA を用いて回収した後、内皮細胞培養用無血清培地 (Human Endothelial Serum Free Medium Basal Growth Medium, SFM と略す、GIBCO BRL 社より購入) に懸濁し、この細胞懸濁液 0.4 ml (1.4×10^5 個) を固まらせたフィブリンゲルの上に播種し、約 4 時間 5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) で培養した。4 時間後、Transwell の *outer chamber* に血管新生因子の混合物 {10 ng/ml EGF (GIBCO BRL 社より購入)、30 ng/

ml FGF2 (GIBCO BRL社より購入)、75 ng/ml VEGF (和光純薬より購入)、50 ng/ml HGF (R&D社より購入)、7.5 ng/ml TNF- α (ゲンザイム社より購入) [各血管新生因子の濃度は用いた HUVEC のロットによって多少変わる] } と希釈した被検物質を含む 1.5 ml の SFM 溶液を加え 5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) で培養した。被検物質添加後、2 日目および 4 日目に新たに調製した血管新生因子の混合物と被検物質を含む 1.5 ml の SFM 溶液に交換した。被検物質添加開始日より 6 日目に inner well の培養上清を吸引除去した後、PBS に溶解した 3.3 mg/ml MTT (シグマ社より購入) 溶液 0.4 ml を加え約 1 時間 5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) 中で培養した。MTT によって染色されたフィブリンゲル内に形成される管腔 (tube) の数を顕微鏡観察によりスコア化した。即ち、被検物質非存在下での管腔の数を + + +、管腔が全く形成されていない時の数を - とし、被検物質を作用させた時の管腔の数を + + +、+ +、+、+ / -、- の 5 段階でスコア化することにより被検物質の阻害作用の強さを評価した。

【表 1】 [薬理試験例 1 : 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の *i n v a s i v e t u b e f o r m a t i o n* (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	0. 0 1 μ M	0. 1 μ M	1. 0 μ M
2 5	++	+/-	+/-
5 3	+++	+/-	-
5 5	+++	+/-	+/-
7 2	+++	-	-
7 4	++	-	-
7 5	+++	+/-	-
8 1	++	-	-
1 0 0	++	+/-	+/-
1 5 3	+/-	-	-
1 7 2	+	+/-	+/-
1 8 9	+/-	-	-
2 1 2	+/-	-	-
2 4 5	+/-	-	-
2 9 8	+/-	-	-
3 1 6	+/-	-	-
3 4 8	+/-	-	-
3 6 8	-	-	-
3 7 4	+/-	-	-
4 0 4	-	-	-
4 1 5	+/-	-	-
4 2 2	+	-	-

薬理試験例 2 : 血管新生因子刺激による血管内皮細胞の *s a n d w i c h t u b e f o r m a t i o n* (管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (H U V E C) は薬理試験例 1 と同様の方法に従って単離し、5 % C O ₂ インキュベーター中 (3 7 °C) において E G M - 2 培地 (クロネティクス社より購入) を用いて *c o n f l u e n t* になるまで培養した。C o l l a g e n : 5 x R P M I 1 6 4 0 : 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチンより購入) の 7 : 2 : 1 の氷冷混合液を、2 4 ウェルプレートの各ウェルに 0. 4 m l ずつ分注した後、5 % C O ₂ インキュベーター中 (3 7 °C) で 4 0 分間静置してゲル化させた。H U V E C をトリプシン、E D T A を用いて回収した後、各

ウェルに血管新生因子である 20 ng/ml FGF2 (GIBCO BRL社より購入) と 10 ng/ml EGF (GIBCO BRL社より購入)、もしくは 25 ng/ml VEGF (和光純薬より購入) と 10 ng/ml EGF、もしくは 30 ng/ml HGF (R&D社より購入) と 10 ng/ml EGF を加えた内皮細胞培養用無血清培地 (SFM、ギブコ社より購入) により HUVEC を懸濁し、この細胞懸濁液を 0.4 ml (細胞数は使用する HUVEC のロットによって多少異なるが、 $1 \sim 1.2 \times 10^5$ 個の細胞を用いた) ずつ加え、 $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で一晩培養した。翌日、上層の培地を吸引除去後、collagen: $5 \times \text{RPMI } 1640$: 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチン社より購入) の $7:2:1$ の氷冷混合液を 0.4 ml ずつ重層し、 $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で4時間静置しゲル化させた。上層に上記の各血管新生因子と希釈した被検物質を含む SFM の溶液 1.5 ml を加え $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの培養上清を吸引除去後、PBS に溶解した 3.3 mg/ml MTT (シグマ社より購入) 溶液 0.4 ml を各ウェルに加え $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で約2時間培養した。各ウェルの collagen ゲル内に形成された管腔 (tube) が MTT により染色され、その管腔像をコンピューター (マッキントッシュ) に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「Mac Scope」 (三谷商事より購入) により求めた。被検物質を添加していないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を添加したウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を 50% 阻害するのに必要な濃度 (IC_{50}) を求めた。

【表 2】 [薬理試験例 2 : V E G F 刺激による血管内皮細胞の s a n d w i c h
t u b e f o r m a t i o n (管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	I C ₅₀ (nM)	実施例番号	I C ₅₀ (nM)
1	3 1 0	1 2	4 4
1 9	2 8	2 3	1 0 0
5 3	9 . 9	5 5	3 5
5 9	1 7 0	6 5	5 . 9
7 0	5 8	7 2	2 2
7 4	5 . 9	7 5	1 . 4
8 1	1 . 8	1 0 0	6 . 3
1 0 8	4 . 9	1 1 6	8 . 1
1 2 1	4 2	1 2 7	7 . 5
1 2 9	4 0	1 3 7	1 0
1 5 3	0 . 0 2	1 5 5	1 . 4
1 5 7	0 . 9	1 5 9	0 . 6
1 8 6	2 3	1 8 9	0 . 3
1 9 8	1 . 5	2 0 2	1 5
2 0 4	0 . 9	2 1 1	0 . 3
2 1 5	2 2	2 2 4	2 6
2 4 9	1 . 6	2 5 3	4 0
2 5 6	3 6	2 6 5	0 . 6
2 6 6	0 . 6	2 8 3	3 6
2 8 9	4 . 6	2 9 6	3 4
2 9 8	0 . 7	2 9 9	1 . 0
3 0 0	7 . 5	3 0 4	0 . 3
3 0 8	5 . 2	3 1 4	4 . 2
3 1 6	1 . 0	3 2 0	2 . 5
3 2 5	1 . 0	3 2 6	1 . 0
3 2 7	5 6	3 4 6	2 5
3 6 8	5 . 4	3 7 2	4 4
3 7 4	3 . 0	3 8 1	4 . 7
3 8 2	4 . 6	3 8 6	1 0
4 0 4	2 . 8	4 0 5	2 8
4 0 8	3 9	4 1 5	3 . 8
4 1 9	1 0	4 2 2	4 . 8
4 3 3	5 . 6	4 3 6	2 2
4 4 0	1 . 4	4 4 1	3 . 6
4 4 2	7 . 2	4 4 4	5 . 5
4 4 5	6 . 2	4 4 6	4 . 0
4 5 0	4 . 5	4 5 4	3 . 7
4 5 5	7 . 8	4 6 3	2 6
4 9 0	2 6	4 9 2	7 . 2
4 9 3	9 . 0	4 9 4	9 . 3
4 9 7	4 . 6	5 0 3	6 . 4
5 0 4	4 . 6	5 0 5	8 . 9
5 1 8	1 . 3	5 2 0	1 . 5
5 2 1	0 . 5	5 7 8	1 3

薬理試験例 3：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

このアッセイは、被験物質のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。VEGFR2の細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成 (Edwards M、International Biotechnology Lab 5 (3)、19-25、1987) またはクローニングにより得られる。次いで、これらは、適切な発現系において発現されることにより、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドが得られる。例えば、昆虫細胞 (insect cell) において組み換えタンパク質の発現により得られたVEGFR2の細胞質ドメインが、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが見出された。VEGFR2 (Genbank取得番号L04947) の場合、細胞質ドメインをコードする1.7 kbのDNAフラグメントであり、リジン791から始まり、かつ終止コドンを含み、Termanら (Oncogene、6 (9)、1677-1683、1991) に記載されているDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入) から単離し、そしてバキュロウイルスストランスペアセクター (pBlueBacHis (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングした。この組み換え構築物を昆虫細胞 (*Spondoptea frugiperda* 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、組み換えバキュロウイルスを調製した (組み換えバキュロウイルスの調製および使用は、標準テキスト (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)) に見出され得る)。他のチロシンキナーゼについてアッセイにおける使用のために、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833)、リジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR β 、Genbank取得番号M21616) またはリジン974から開始する細胞質フラグメント (HGFR、Genbank取得番号J02958) は、同様の方法でクローニングおよび発現され得る。EGFRはシグマ社 (製品番号E-2645) より購入した。

VEGFR2のチロシンキナーゼ発現のために、Sf9細胞をVEGFR2組み換えウイルスによって感染させ、そして48時間後に収集した。収集した細胞

を、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄し、次いで氷冷した L y s i s B u f f e r (50 mM T r i s - H C l (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM K C l、1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1% (v/v) NP-40) を 1.5×10^8 個の細胞当たり
に 20 ml 使用して再懸濁した。懸濁液を 4°C にて 12000 rpm で 30 分
間遠心分離し、上清を得た。

この上清を B u f f e r A {20 mM T r i s - H C l (pH 8.5)、
5 mM 2-メルカプトエタノール、500 mM K C l、20 mM イミダゾール、
10% (v/v) グリセロール} で平衡化した N i - N T A アガロースカラ
ム (3 ml、キアゲン社より購入) に添加した。このカラムを B u f f e r A で
30 ml、次いで B u f f e r B {20 mM T r i s - H C l (pH 8.5)
、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 M K C l、10% (v/v) グリ
セロール} で 6 ml、さらに B u f f e r A 6 ml で洗浄した。洗浄後、B
u f f e r C {20 mM T r i s - H C l (pH 8.5)、5 mM 2-メ
ルカプトエタノール、100 mM K C l、100 mM イミダゾール、10% (
v/v) グリセロール} 6 ml で溶出させた。この溶出液を透析膜 (S p e c t
r u m L a b o r a t o r i e s 社より購入) に入れ、透析バッファー {20
mM T r i s - H C l (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 m
M ジチオスレイトール、0.1 mM Na_3VO_4 、0.1 mM E G T A} で透
析した。透析後、S D S 電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色にお
いて分子量約 100 kDa に検出されるリコンビナント蛋白質 (H i s 6 - V E
G F R 2、N 末にヒスチジン 6 個を融合させた V E G F R 2 の細胞質ドメイン)
を、B S A (牛血清アルブミン、シグマ社より購入) を標準物質として蛋白定量
を行った後、使用するまで -80°C に保存した。F G F R 1 の細胞質ドメイン、
P D G F R β の細胞質ドメインまたは H G F R の細胞質ドメインについても同様
の方法を用いて、それぞれの N 末にヒスチジン 6 個を融合させたりコンビナント
蛋白質 (H i s 6 - F G F R 1、H i s 6 - P D G F R β または H i s 6 - H G
F R) を得た。

チロシンキナーゼ反応は以下の通り行った。例えば V E G F R 2 の場合、96

ウェル丸底プレート（NUNC社、製品番号163320）の各ウェルに、キナーゼ反応液 {200mM Hepes (pH7.4)、80mM MgCl₂、16mM MnCl₂、2mM Na₃VO₄} 10μl、ビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng (蒸留水で15倍希釈したものを6μl)、His6-VEGFR2 15ng (0.4%BSA溶液で240倍希釈したものを10μl) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1%BSA溶液で100倍希釈したものを4μl) を添加して30μlにした。次いで、4μM ATP (蒸留水で希釈) を10μl添加して30℃で10分間インキュベーション後、500mM EDTA (pH8.0) を10μl添加した。

チロシンリン酸化biotin-poly (GT) は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence法 (HTRF法) を用いて測定した (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、上記キナーゼ反応溶液を96ウェル黒色ハーフプレート (コスター社、製品番号3694) に移し、ユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K)-PY20、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 7.5ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で250倍希釈したものを25μl) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で62.5倍希釈したものを25μl) を添加し、室温で30分間放置後、ディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカード社製) で、励起波長337nm照射時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、シーアイエスダイアグノスティック社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F%値で表される。被験物質非存在下でのHis6-VEGFR2添加によるdelta F%値を100%、被験物質およびHis6-VEGFR2非存在下でのdelta F%値を0%として、被験物質存在下でのdelta F%値の比率 (%) を求めた。この比

率 (%) により VEGFR2 キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

FGFR1、EGFR または HGF R キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、それぞれ His6-FGFR1 を 15 ng、EGFR を 23 ng または His6-HGF R を 30 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応および HTRF 法を用いた。PDGFR β キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、His6-PDGFR β を 50 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応を行った後、以下の方法でチロシンリン酸化 biotin-poly (GT) を検出した。

すなわち、キナーゼ反応液を 96-well streptavidin-coated plate (PIERCE 社、製品番号 15129) に添加し、室温で 30 分間インキュベーションした。洗浄液 {20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05 % Tween-20、0.1 % BSA} 150 μ l で 3 回洗浄し、Anti-phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories 社、製造番号 P-11625) 70 μ l {20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05 % Tween-20、1 % BSA で 2000 倍に希釈} を添加して、室温で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション後、洗浄液 150 μ l で 3 回洗浄して、TMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社、製造番号 50-5077-03) を 100 μ l 添加して反応を開始した。室温で 10 分放置後、1 M リン酸を 100 μ l 添加し反応を止めて、マイクロプレートリーダー (BIO KINETICS READER EL304、BIO-TEK INSTRUMENTS 社製) により 450 nm の吸光度を測定した。被験物質を添加せずに His6-PDGFR β を添加した場合の吸光度を 100 %、被験物質および His6-PDGFR β を添加していない場合の吸光度を 0 % として、被験物質存在下での吸光度率を求めた。この吸光度率により PDGFR β キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

【表 3】 [薬理試験例 3 : VEGFR 2 キナーゼに対する阻害作用]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	5.1	10	4.9
14	2.7	15	8.7
21	4.3	30	2.2
31	1.7	33	6.9
34	3.4	25	5.5
36	1.4	37	2.2
43	1.8	54	1.5
55	2.9	65	1.5
99	8.6	100	9.6
111	2.1	116	4.2
121	8.7	143	7.0
159	2.5	173	3.56
178	1.2	182	7.1
183	2.9	184	5.9
187	1.4	208	9.2
252	3.1	253	2.3
259	1.6	260	1.1
262	9.5	265	6.2
266	5.4	283	2.6
314	5.3	316	6.4
346	4.6	348	4.6
350	4.3	353	2.2
356	1.4	364	8.1
365	5.4	368	3.0
374	8.4	375	1.6
381	2.6	382	9.0
387	4.1	394	1.5
398	3.5	404	6.5
410	2.2	413	3.2
435	2.2	437	9.9
441	2.8	449	2.2
463	5.9	465	1.3
556	1.4		

薬理試験例 4 : 癌細胞及び正常細胞の細胞増殖に対する阻害作用

癌細胞（例えばヒト膀胱癌細胞 K P - 4）もしくは正常細胞（例えばラット小腸上皮細胞 I E C - 1 8）を 3 ~ 4 日毎に 10 % F B S を含む R P M I 1 6 4 0 培

地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン－EDTAを用いて細胞を回収後、細胞数を計測し（KP-4の場合は 2×10^3 個／well、IEC18の場合は 8×10^2 個／wellになるように）10%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈した0.1mlの細胞懸濁液を細胞培養用96ウェルプレートに撒いた。一晚5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養後、10%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈した被検物質の溶液0.1mlを添加し更に5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目にPBSに溶解した3.3mg/ml MTT（シグマ社より購入）溶液0.05mlを加え、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で約2時間培養した。培養上清を吸引除去し各ウェルに生成したホルマザンをDMSOで溶解後、測定波長を540nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32（コロナ電気）を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を%表示で求め、この比の値から細胞増殖を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC₅₀）を求めた。

薬理実験例5：L6（ラット筋芽細胞）のPDGF依存性の増殖に対する作用

L6（ラット筋芽細胞）を3～4日毎に10%FBSを含むD-MEM培地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン－EDTAを用いて細胞を回収し、10%FBSを含まないD-MEM培地で1回洗浄後、細胞数を計測した。Type-Iコラーゲンをコートした組織培養用96ウェルプレートに、10%FBSを含まないD-MEM培地で希釈した0.1mlの細胞懸濁液を 5×10^3 個／wellになるように撒き、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。翌日10%FBSを含まないD-MEM培地で希釈した被検物質の溶液0.05mlを加え、ほぼ同時に40nMのPDGF溶液0.05mlを加えた（終濃度10nM）後、更に5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目に各ウェルにWST-1溶液（和光純薬より購入）の0.01mlを加え5%CO₂インキュベーター中（37℃）で約3時間培養し発色させた。測定波長を415nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32（コロナ電気）

を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を％表示で求め、この比の値から細胞増殖を50％阻害するのに必要な被検物質の濃度（ IC_{50} ）を求めた。

薬理試験例 6：DNAマイクロアレイ／定量的PCRによるmRNA発現解析

1. サンプルから全RNAの抽出

細胞は5％ CO_2 条件下もしくは低酸素下（1％）37℃にて培養した。例えばHUVECの場合、EGM-2培地（クロネティクス社より購入）を用いて5％ CO_2 条件下37℃にて培養した。被検物質を作用させた後、一定時間後に添付の操作法に従ってTRIzol試薬（GIBCO BRL社より購入）を用いて細胞溶解を行った。具体的には以下のとおりである。培養面積10cm²に対して1mlのTRIzol試薬を加え、数回ピペティングを行い、回収する。そのsampleを遠心した後、得られた上清を室温で5分間放置後、使用したTRIzol試薬1mlに対して0.2mlの割合でクロロフォルム（純正化学社より購入）を添加する。この溶液を15秒間激しく振盪、攪拌し室温で2～3分間放置後遠心を行う（12,000×g、10分間、4℃）。遠心後水層を新しいチューブに移し、使用したTRIzol試薬1mlに対して0.5mlの割合でイソプロピルアルコール（和光純薬社より購入）を加え、室温で10分間放置後遠心を行う（12,000×g、10分間、4℃）。得られた沈殿を75％エタノール（和光純薬社より購入）にて洗浄した後風乾し、全RNAとして以降の操作に供する。

2. RNAの定量

RNAはノーザンブロット解析・DNAマイクロアレイ・RT-PCR・定量的PCRなどの技術により定量できる。好ましくはDNAマイクロアレイ・定量的PCRであることが望ましい。以下にそれぞれについて説明するが、本発明はこれにより限定されない。

1) DNAマイクロアレイによる定量（Schena M. ら、Science, 270 (5235), 467-70、1995およびLockhart, D. J. ら、Nature Biotechnology, 14 (13), 1675-1680、1996）は次のように行う。

① cDNA合成とビオチン標識

最初に得られたRNAを鋳型としてSuperScript Choice System (GIBCO BRL社より購入) 及びT7-d(T)₂₄プライマーを用いて2本鎖のcDNAを合成し、続いてそのcDNAを鋳型としてビオチン化したcRNAを合成する。

具体的には、まず10 μ gのRNAに5 μ gのT7-d(T)₂₄プライマー、1×First strand buffer、10mM DTT、500 μ MのdNTP mix、20 unit/ μ lのSuperScript II Reverse Transcriptaseを加え、42℃にて1時間反応させ1本鎖cDNAを合成した。続いて1×Second strand buffer、200 μ MのdNTP mix、67 U/ml DNA ligase、270 U/ml DNA polymerase I、13 U/ml RNase Hを添加して16℃にて2時間反応させ2本鎖cDNAを合成した。さらに67 U/ml T4 DNA polymerase Iを添加して16℃にて5分間反応させたのち、10 μ lの0.5 M EDTA (シグマ社より購入) を加え反応を停止した。

得られたcDNAをフェノール/クロロフォルム (Ambion社より購入) にて精製し、RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics社より購入) を用い、添付の操作法に従って、ビオチン化UTPならびにCTPによるラベル化反応を行った。反応生成物をRneasyカラム (キアゲン社より購入) にて精製後、200mM Tris acetate pH8.1、150mM magnesium acetate、50mM potassium acetate中で94℃にて35分間加熱してcRNAを断片化した。

② DNAマイクロアレイ (GeneChip) へのハイブリダイズと測定

断片化したcRNAを、例えば100mM MES、1M sodium salt、20mM EDTA、0.01% Tween20中、45℃にて16時間、GeneChip (Affymetrix社より購入) Hu6800/Human Cancer G110 Arrayもしくは同等の製品にハイブリ

ダイズさせる。ハイブリダイズ後、GeneChipはAffymetrix fluidics stationに添付のプロトコールEukGE-WS2もしくは用いたArrayに最適のプロトコールに従い洗浄・染色する。染色にはstreptavidin-phycoerythrin (Molecular Probe社より購入) とビオチン化抗streptavidin山羊抗体 (Vector社より購入) を用いる。染色後のGeneChipをHP argon-ion laser confocal microscope (Hewlett Packard社より購入) を用いてscanし、蛍光強度を測定する。この蛍光の場合、測定は488nmのexcitationを用い570nmのemissionで行う。

定量的データ解析は全てGeneChip software (Affymetrix社より購入) もしくはGenespring (Silicon Genetics社より購入) を用いて行った。RNAの定量を行うために、それぞれのprobe family毎に「difference (perfect match hybridization signal-mismatch signal)」の平均 (average difference) を求め、この値が5以上であり、かつ2つの条件間でRNAの定量値が乖離している場合、好ましくは1.8倍以上乖離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断する。

2) 定量的PCRによる定量は次のように行う。

定量的PCRはSYBR Green (アプライドバイオシステムズ社より購入) とABI Prism 7700 Sequence Detection System (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) もしくはそれと同等の製品を用い、次のように行う。

操作は逆転写反応及びPCR反応の2段階で行う。最初の段階である逆転写反応は、得られたRNAにdNTP・oligo d(T)₁₆プライマー・RNase Inhibitor・Multiscribe Reverse Transcriptase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) を加え、25℃にて10分間保温後、48℃にて30

分間加熱することにより行う。反応を95℃5分間加熱することにより停止させる。

得られたcDNAを第2段階のPCR反応に供する。PCR反応は、例えば4 ng cDNA、1×SYBR PCR buffer、3mM MgCl₂、200 μM each dATP, dCTP, dGTP、400 μM dUTP、200 nM primer pair、0.01 U/μl AmpErase UNG、0.025 U/μl Ampli Taq Gold DNA Polymerase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入)の反応系で行う。反応条件は50℃2分間、95℃10分間に次いで95℃20秒間・55℃20秒間・72℃30秒間を40サイクルで行った。プライマーとプローブはPrimer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入)もしくはそれと同等のソフトを用いて設計する。複数の被検物質の比較は、定量値を各検体の転写量に変動の少ないhouse keeping遺伝子、好ましくはGAPDHのmRNAレベルにより補正して行う。

薬理試験例7：マウス皮下空気嚢法を用いたin vivo 血管新生誘導活性の評価

①VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 発現ベクターの構築

ヒト placenta cDNA library (東洋紡より購入)をテンプレートとし、VEGFの配列番号5' CCGGATCCATGAACCTTTCTGCTG3' 及び5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT3' をprimerとしてPCRを行った。PCR反応終了後に5'末端をリン酸化し1.2% アガロースゲル電気泳動にて約600 bp DNA bandを分離した。Self ligationによってpolymerizeした後、cDNAをEcoRI、BamHIで切断し、pUC19ベクターのEcoRI、BamHI部位へ挿入した。その後、大腸菌JM83へtransformし、形質転換したcloneよりplasmidを回収した。PlasmidよりVEGF cDNA fragmentをHindIII、EcoRIで切り出した後、neo耐性遺伝子を含む発現ベクターに挿入した。

② VEGF 高発現株の作製

ヒト膀胱癌細胞株 KP-1 (3×10^6 細胞) を 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で一晚培養した後、VEGF 発現ベクターの $3 \mu\text{g}$ を Effectene Transfection Reagent Kit (QIAGEN より購入) を用いて KP-1 細胞へ導入した。Geneticin $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ を含む 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で培養し、高発現薬剤耐性細胞を選択し、VEGF 高発現 KP-1 細胞 (KP-1/VEGF) とした。

③ 培養液上清中の VEGF 量の測定

KP-1/VEGF を 5×10^5 細胞 / ml に調整し、各 0.5 ml を 24 穴 plate のウェル内に注入して 37°C 下、24 時間培養した。培養上清を回収し VEGF 測定キット (株・免疫生物研究所より購入) を用いて VEGF を定量し、高発現を確認した。

④ マウス皮下空気嚢法を用いた in vivo 血管新生誘導活性の評価

ミリポアリング (日本ミリポア社より購入) を $0.45 \mu\text{m}$ のデュラポアフィルターメンブラン (日本ミリポア社より購入) でシールしてチャンバーを作製する。このチャンバー内へ 0.17 ml のコラーゲンゲルに懸濁した 3×10^6 個のヒト膀胱癌 KP-1/VEGF 細胞を注入口から注入し、封入した。次に、麻酔下に 6 週齢の C57BL/6N 雌マウスの背部皮下に約 10 ml の空気を注入して空気嚢を作製し、そこに先のチャンバーを移植した。移植が終了してから約 6 時間後に 0.5% methyl cellulose に懸濁した被験物質を経口投与 ($0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$ 体重) し、以後 1 日 1 回 4 日間連続投与した。

チャンバー移植後 4 日後に、 ^{51}Cr (Amersham Pharmacia) ラベルしたマウス赤血球 ($2.5 \times 10^6 \text{ cpm}/\text{ml}$) をチャンバーを移植したマウス尾静脈から 0.2 ml 注射した。一定時間後チャンバーに接した部分の皮膚を切除、凍結した後に、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、γ-カウンターにて放射活性を測定した。放射活性から血液量を計算し、in vivo 血管新生誘導活性の指標とした。コラーゲンゲルのみを封入したチャンバーを移植した場合の血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、化合物投与群は 1 群 5

匹で行った。

薬理試験例8：皮下移植モデルを用いたK P - 1 / V E G F細胞に対する抗腫瘍活性の評価

1 × 1 0 ⁷ / m l の濃度でP B Sに懸濁したV E G F高発現膵臓癌細胞（K P - 1 / V E G F）を6週齢の雌B a l b / c（n u / n u）マウスの右脇腹皮下部に0.1 m lの容量で移植した。腫瘍体積が約1 0 0 m m ³になった時点から、被験物質は週5日のスケジュールで2週間にわたり経口投与とした。被験物質は0.1 m l / 1 0 g体重の投与容量になるように、0.5% m e t h y l c e l l u l o s eに懸濁した。腫瘍サイズは、1週間に2回、ノギスを用いて測定した。なお、腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を測定し、1 / 2 ×（長径 × 短径 × 短径）で計算した。尚、実験はコントロール（溶媒投与群）は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。

薬理試験例9：膵臓同所移植モデルを用いた腫瘍増殖、癌性腹水貯留、生存期間の評価

6ないし7週齢の雌B a l b / c（n u / n u）マウスを麻酔下を開腹し膵臓を露出し、膵頭部に7 × 1 0 ⁷ / m l の濃度でP B Sに懸濁したV E G F高発現膵臓癌細胞（K P - 1 / V E G F）を0.1 m lの容量で直接移植した。移植後4週間後から、被験物質を週5日のスケジュールで10週間にわたり経口投与した。被験物質は0.1 m l / 1 0 g体重の投与容量になるように、0.5% m e t h y l c e l l u l o s eに懸濁した。この間、経時的に1週間に2回体重を測定し、腹水貯留の有無を外見から記録した。生存期間については死亡したマウス数を実験終了時まで累計した。又、死後剖検が可能であった個体については腫瘍重量を測定した。尚、実験は1群8から10匹の範囲で行った。

産業上の利用可能性

本発明により、（1）上皮細胞増殖因子（E p i d e r m a l G r o w t h F a c t o r, E G Fと略す）/V E G F/繊維芽細胞増殖因子（F i b r o b l a s t G r o w t h F a c t o r 2, F G F 2と略す）/肝細胞増殖因子（H e p a t o c y t e G r o w t h F a c t o r, H G Fと略す）/腫瘍壊死因子アルファ（T u m o r N e c r o s i s F a c t o r a l p h a, T N

F- α と略す)から構成される血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成の強力な抑制作用、(2)単独の血管新生因子、(例えばVEGF、FGF、HGFなどの種々の因子)によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成に対する強い抑制作用、(3)種々の血管新生因子の受容体キナーゼに対する強い抑制作用などの作用を有し、かつ、医薬としても有用性の高い新規な化合物を提供することが可能となる。

さらに、上記(1)から(3)の作用を有する化合物群の中から、腫瘍細胞の増殖抑制作用を有する化合物群を提供することも可能となる。

なお、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている((1)Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF- α , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2)Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917 -7932.)。

したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は、生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。また、本発明化合物は、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としても有用である。

(実施例)

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[製造例]

製造例 1

2 - (3 - クロロプロピル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (製造例 1 - A)1 - (3 - クロロプロピル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (製造例 1 - B)

水素化ナトリウム(1.55 g, 30.8301 mmol, 60 % in oil) をヘキサンに懸濁させたのち放置し、上澄みを除去したものに、ジメチルホルムアミド (25 ml) を加えて懸濁させ、これに氷冷下、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(1.5 ml, 25.8867 mmol) を滴下した。室温で 5 分間攪拌し、完全に溶解させたのち、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (2.82 ml, 28.4754 mmol) を加えて室温で 8 時間攪拌した。氷冷下水を加え、ジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて異性体分離、精製し、それぞれ無色油状物として、低極性 2 - (3 - クロロプロピル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (0.429 g, 2.9466 mmol, 11.38 %), 高極性 1 - (3 - クロロプロピル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (0.910 g, 6.2504 mmol, 24.15 %) を得た。

2 - (3 - クロロプロピル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (製造例 1 - A)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.42 (2H, tt, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.61 (2H, s).

1 - (3 - クロロプロピル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (製造例 1 - B)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.41 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 0.8 Hz).

製造例 21 - クロロ - 3 - (4 - ピリジル) プロパン

3 - (4 - ピリジル) - 1 - プロパノール(2.68 g, 19.3724 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.6 g, 21.3096 mmol) を加え、次いで氷冷下、N - クロロスクシンイミド (2.6 g, 19.3724 mmol) を少しずつ加え、そのまま終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後残さを酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸で抽出した。これを飽和重曹水で中和した後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、黄褐色油状物として表記化合物 (2.375 g, 15.2605 mmol, 78.77 %) を得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.11 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.14 (2H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.4 Hz), 8.52 (2H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.4 Hz).

製造例 3

4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.0 g, 31.83 mmol) を酢酸エチル (50 ml), テトラヒドロフラン (75 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (2.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 8.5 時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 : 1 を加えて洗浄した。結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (1.62 g, 12.74 mmol, 40.61 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.35 (1H, brs), 6.32 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 6.39-6.45 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 10.4 Hz).

製造例 4

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ウレア

4-アミノ-3-フルオロニトロフェノール(500 mg, 3.9333 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、2,4-ジフルオロイソシアネート (0.56 ml, 4.7199 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下 1 時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 : 1 を加えて洗浄した。結晶を濾取、ヘキサン : エタノール = 1 : 1 で洗浄、吸引乾燥し、薄紫色結晶として表記化合物 (960 mg, 3.4016 mmol, 86.48 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 6.54 (1H, m), 6.60 (1H, ddd, $J = 2.4$ Hz, 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.27 (1H, ddd, $J = 2.8$ Hz, 9.0 Hz, 11.6 Hz), 7.69 (1H, m), 8.07 (1H, ddd, $J = 6.0$ Hz, 9.0 Hz, 9.0 Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.56 (1H, s).

製造例 5

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

WO98/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン

(2.60g, 8.83mmol) に、4-ニトロフェノール(2.46g, 17.7mmol), ルチジン(2.06ml, 17.7mmol) を加え 155-158°C で 2 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後にテトラヒドロフランに溶解し、飽和重曹水を加え 10 分間攪拌し減圧濃縮して析出する固体を濾取して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシア NH タイプ、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル 50:50→酢酸エチルのみ）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄した。減圧乾燥して表記化合物(1.84g, 4.63mmol, 52.6%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.48 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=6.1Hz), 7.30-7.60 (8H, m), 7.78 (1H, s), 8.36-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=6.1Hz).

製造例 6

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン

製造例 5 で得られる 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリンに鉄粉(0.6g)、塩化アンモニウム(1.4g)、エタノール(100ml)、水(30ml)を加え 90°C にて 2.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後セライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、目的物を含むクルード 1.31g を得た。このクルードは次反応（製造例 7）にそのまま用いた。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm) : 3.75 (2H, br), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42 (2H, t, J=6.8Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

製造例 7

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン

W098/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン(8.82 g, 30.0 mmol) を 1-メチルピロリドン(30 ml) に懸濁させ、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.18 g, 33.0 mmol), N、N-ジイソプロピルエチルアミン(3.88 g, 30.0 mmol) を加え 110 °C で 4 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後に水を加え固体を析出させた。得られた固体を濾取し、水、メタノール、

酢酸エチルで洗浄後、60℃にて乾燥し無色結晶として表記化合物 (4.98 g, 12.0 mmol, 40 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm) : 5.37 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.33-7.45 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

製造例 8

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン

製造例 7 で得た 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン (5.30 g, 12.8 mmol) と鉄 (3.57 g, 64.0 mmol)、塩化アンモニウム (6.85 g, 128 mmol) をエタノール (120 ml) - 水 (30 ml) の混合溶媒に懸濁させ 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル (500 ml) - N、N-ジメチルホルムアミド DMF (50 ml) の混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より再結晶後、乾燥し淡褐色結晶として表記化合物 (2.53 g, 6.56 mmol, 51 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.80 (2H, brs), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 8.66 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.69 (1H, s).

製造例 9

6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (3 g) と 4-ニトロフェノール (3.17 g)、2, 6-ルチジン (2.7 ml) の混合物を 1.5 時間オイルバスで 155℃ 加熱攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え固体を析出させ濾取した。固体を 1N 水酸化ナトリウム水で洗い、水洗したのち乾燥し表記化合物を 1.8 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.37 (2H,

d, J= 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.83(1H, d, J= 5.2 Hz).

製造例 10

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.8 g)と鉄 (1.8 g)、塩化アンモニウム(3.6 g)をエタノール(30 ml)-水(7 ml)の混合溶媒に懸濁させ 80 °Cで 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込む。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を 1.2 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.38 -4.41 (2H, m), 5.19 (2H, brd), 6.45 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.65 (2H, d, J= 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 8.68 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.71 (1H, s).

製造例 11

6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

4-クロロ-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(1.7 g)と 3-フルオロ-4-ニトロフェノール(2.0 g)をクロルベンゼン(20 ml)に懸濁させ、6 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して酢酸エチルを加え、固体を析出させた。得られた固体を濾取し、エーテルで洗った後 1N 水酸化ナトリウム水で洗い、さらに水洗して乾燥し、表記化合物を 1.55 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.44 -4.47 (2H, m), 7.02 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.33 -7.37 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.72 (1H, s), 8.33 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.75 (1H, s), 8.88 (1H, d, J= 5.2 Hz).

製造例 12

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

製造例 10 と同様にして、製造例 11 で得たニトロ体 (1.55 g) から、表記化合物を 1.23 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 5.25-5.27 (2H, brd), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.74 (1H, s).

製造例 13

6-シアノー-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

製造例7と同様にして得た4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.35 g) と4-ニトロフェノール (0.36 g)、2,6-ルチジン (0.25 ml) の混合物をオイルバスを用いて170°Cで加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン=1-2) で溶出して濃縮し、表記化合物を0.2 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

製造例 14

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノー-7-メトキシキノリン

製造例10と同様にして6-シアノー-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (0.2 g) から表記化合物を0.17 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 5.15-5.20 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.71 (1H, s).

製造例 15

6-シアノー-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例7と同様にして得た4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.5 g) から製造例13と同様にして表記化合物を0.33 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.07 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, $J=12$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.30 (1H, t, $J=$

8.8 Hz), 8.72(1H, s), 8.87 (1H, d, J= 5.2Hz).

製造例 1 6

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン

製造例 1 0 と同様にして 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン (0.32 g) から表記化合物を 0.24 g 得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.06 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.54 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 11.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.73 (1H, s).

製造例 1 7

フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート

製造例 1 0 により得られた 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (3.354g, 10.0mmol) を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド (35ml) に溶解後、氷水浴冷却し、ピリジン (2.43ml, 30.0mmol)、フェニル クロロホルメート (1.38ml, 11.0mmol) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (40ml) を加えて析出した結晶をろ取した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、減圧濃縮して得られた結晶と先の結晶をあわせてヘキサン-酢酸エチル (5:1) に懸濁させ一晩攪拌した後、結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (4.334g, 9.52mmol, 95.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 3.53 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=4.4Hz), 4.38 (2H, t, J=4.4Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07 (1H, br), 7.17 -7.32 (5H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s).

製造例 1 8

フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート

製造例 1 2 で得られた 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シ

アノー 7- (2-メトキシエトキシ) キノリン(2500mg) をジメチルホルムアミド 20ml とピリジン 1.7ml に溶解し窒素気流下で 0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.97ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、3.7g の残渣を得た。これをテトラヒドロフランに溶解した後、n-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取して 2.2g(収率 67%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.89-3.94 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.6Hz).

製造例 19

フェニル N- (4- (6-シアノー 7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート

製造例 14 で得た 4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノー 7-メトキシキノリン(747mg) をジメチルホルムアミド 7ml とピリジン 0.34ml に溶解し窒素気流下で 0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.34ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて、析出した固体を濾取して 590mg(収率 56%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.04 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.62-7.68 (2H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 10.4 (1H, brs).

製造例 20

6-クロロ-4- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (750mg) を 4-ニトロフェノール (700mg) および水素化ナトリウム(60%) (200mg) のジメチルホルムアミド (13ml) 懸濁液に 0℃で加え、80℃で 1.5 時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン

= 1 - 4) で溶出して濃縮し、表記化合物を 700 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.08 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.30 -7.37 (2H, m), 8.32 -8.36 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J=0.8$ Hz).

製造例 2 1

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシキノリン - 6 - カルボニトリル

7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン 2.6 g にトリフルオロ酢酸 26 ml、チオアニソール 2.6 ml を加え、70°C - 72°C で 15 時間攪拌して室温に戻した後、反応系を濃縮し残査に飽和重曹水、メタノールを加えて析出した黄色の結晶を濾取した。乾燥後 2.61 g の結晶を得た。この結晶の一部 640 mg に鉄 950 mg、塩化アンモニウム 1.8 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 10 ml を加え 1 時間リフラックスして、反応系をセライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出し、有機層を濃縮乾固して表記化合物 355 mg を得る。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO- d_6) 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 6.80 -6.90 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 8.60 -8.65 (2H, m), 11.60 (1H, brs)

製造例 2 2

フェニル 3 - メチルスルフォニルフェニルカルバメート

1 - アミノ - 3 - メチルチオベンゼン (1.27 ml, 10 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (1.46 ml, 10.5 mmol)、フェニル クロロフォルメート (1.32 ml, 10.5 mmol) を順次滴下し、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去、減圧乾燥後、残査をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下に 3 - クロロ過安息香酸 (4.93 g, 20 mmol) を徐々に加えた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で精製し、表記化合物 (2.545 g, 8.74 mmol, 87.4%) を白色結晶として得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.07 (3H, s), 7.18 -7.29 (4H, m), 7.40 -7.44 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, s).

製造例 2 3

4 - [(2, 2 -ジメチル - 4, 6 -ジオキソ - [1, 3] ジオキサ - 5 -イリデンメチル) -アミノ] - 2 -メトキシ -ベンゾニトリル

4 -アミノ - 2 -クロロベンゾニトリル (3 g) を 1 -メチル - 2 -ピロリドン (10 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.12 g) を加えて 7 時間 100 °C で加熱攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチルアセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチルアセテイト - n -ヘキサン = 1 - 2) で溶出し、アニリン体 (1.26 g) を得た。このアニリン体 (1.26 g) をエトキシメチレンメルドラム酸 (1.7 g) と伴にエタノール中加熱還流した。2 時間後析出した固体を濾取し、エタノールで洗った後乾燥して表記化合物 (1.9 g) を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.66 (6H, s), 3.94 (3H, s), 7.21 -7.26 (1H, m), 7.46 -7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.70 (1H, s).

製造例 2 4

7 -メトキシ - 4 -オキソ - 1, 4 -ジヒドロ -キノリン - 6 -カルボニトリル

製造例 4 5 7 - 3 と同様にして 4 - [(2, 2 -ジメチル - 4, 6 -ジオキソ - [1, 3] ジオキサ - 5 -イリデンメチル) -アミノ] - 2 -メトキシ -ベンゾニトリル (1.9 g) を加熱閉環し、表記化合物 (1.08 g) を固体として得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 6.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, s).

製造例 2 5

6 -メトキシカルボニル - 7 -メトキシ - 4 - (5 -インドリルオキシ) キノリン

メチル 4 -クロロ - 7 -メトキシキノリン - 6 -カルボキシレート (W O O

050405に記載, P. 34, 8.5 g, 33.77 mmol), 5-ヒドロキシインドール (7 g)、ジイソプロピルエチルアミン (8.9 ml、N-メチルピロリドン (8.9 ml) を混合し、130°Cで5時間、ついで150°Cで8時間加熱攪拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶 (3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.86 (3 H, s), 3.97 (3 H, s), 6.38 (1 H, d, J=5.2 Hz), 6.46 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.52 (4 H, m), 8.60-8.65 (2 H, m), 11.29 (1 H, s).

製造例 26

7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシリックアシッド

WO 98 13350に記載の7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル (8.0 g) を用い、製造例 152-1と同様の操作を行い表記化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.33(3H, s), 3.71-3.73(2H, m), 4.21-4.22(2H, m), 6.28(1H, d, J=7.2Hz), 7.15(1H, s), 8.59(1H, d, J=7.2Hz), 8.40(1H, s)

[実施例]

実施例 1

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (200 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (130 mg, 0.9400 mmol), ヨウ化カリウム (3 mg), 1-クロロ-3-(4-ピリジル)プロパン (80 mg, 0.5159

mmol) を加え、80℃で5時間30分加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(60 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.17 (2H, d), 2.84 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例 2

N-(4-(6-シアノ-7-(4-ピコリルオキシ)-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(100 mg)をジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、炭酸カリウム(97 mg, 0.7018 mmol), ヨウ化カリウム(3 mg), 4-ピコリルクロリド(40 mg, 0.2462 mmol)を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製した。得られた結晶をアセトンに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(30 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.70 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81 (1H, brs), 8.82 (1H, s).

実施例 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - ピコリルオキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (200 mg) を用いて実施例 2 と同様の反応を行い、表記化合物 (68 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.70 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 7.83-8.80 (3H, m).

実施例 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (実施例 4 - A)

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (実施例 4 - B)

実施例 90 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (210 mg, 0.4403 mmol), を N、N - ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (180 mg, 1.3209 mmol), ヨウ化カリウム (15 mg), 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (0.078 ml, 1.3209 mmol) を加え、60°C で 20 分間、次いで 65°C で 3 時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、その後ジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のもの

のは、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、それぞれ無色結晶として、低極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(37 mg, 0.0703 mmol, 16.02 %), 高極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(62 mg, 0.1182 mmol, 26.85 %)を得た。

低極性(実施例4-A)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.81 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.86 (1H, s).

高極性(実施例4-B)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.72 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.93 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 4.4 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(実施例5-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(実施例5-B)

実施例91で合成したN-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(300

mg, 0.6136 mmol), を用いて実施例 4 と同様の反応を行い、それぞれ無色結晶として、低極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(87 mg, 0.1652 mmol, 26.93 %), 高極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(83 mg, 0.1576 mmol, 25.69 %) を得た。

低極性 (実施例 5-A)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.92 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.73 (1H, s).

高極性 (実施例 5-B)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.72 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (実施例 6-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (実施例 6-B)

水素化ナトリウム (35 mg, 0.8774 mmol, 60 % in oil) を N、N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に懸濁させ、氷冷下 1H-1,2,3-triazole 1H-1, 2, 3-トリアゾール(0.051 ml, 0.8774 mmol) 室温で完全に溶解するまで 15 分間攪拌

した。これにN-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(225 mg, 0.4386 mmol), ヨウ化カリウム (10 mg)を加え、50℃で10時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル・メタノール系)に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のものはさらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、これをヘキサンで希釈後濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、ピンク色結晶として低極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(15 mg, 0.0275 mmol, 6.27%)を、また、無色結晶として高極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(30 mg, 0.0550 mmol, 12.54%)を得た。

低極性(実施例6-A)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.92 (2H, t, J = 4.82 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.32 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.11 (1H, m), 8.26 (1H, t, J = 9.6 Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s).

高極性(実施例6-B)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.73 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.26 (1H, t, J = 8.8

Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例 7

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (100 mg) をジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (65 mg, 0.4690 mmol), 1 - クロロ - 3 - (モルフォリン - 4 - イル) プロパン (38 mg, 0.2345 mmol, J. Am. Chem. Soc. 67, 736 (1945) に記載の方法で合成) を加え、80°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (120 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, brs), 2.49 (2H, m), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 8

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 87 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレートと 2 - (3 - クロロプロピル) 1, 2, 3 - トリアゾールから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.68 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例 9

N- (4- (6-シアノ-7- (3- (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロポキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (4-メトキシフェニル) ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 8 7 で合成したソジウム 6-シアノ-4- (4- ((4-メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-キノリノレートと 1- (3-クロロプロピル) -1, 2, 3-トリアゾールから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.63 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例 10

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

4- (4-アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-シアノキノリン(109mg, 0.325mmol) をトルエン (5ml) に加熱下に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート (0.057ml, 0.488mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、白色結晶として表記化合物 (148mg, 0.311mmol, 96.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.46 (2H, q, $J=4.8\text{Hz}$), 7.57-7.62 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (104mg, 0.228mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解後、2-アミノピリジン (43mg, 0.457mmol) を加え、85℃にて3時間攪拌下に加熱した。放冷後、酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、減圧濃縮後、残査に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した結晶をろ取、減圧乾燥して、白色結晶として表記化合物 (86mg, 0.189mmol, 82.7%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.68-7.77 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1 H, s), 9.89 (1H, brs).

実施例 1 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (106mg, 0.233mmol) から表記化合物 (37mg, 0.08mmol, 34.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 7.10 (1H, d, J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, m), 7.57-7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.53 (1H, brs).

実施例 1 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (117mg,

0.257mmol) から表記化合物 (52mg, 0.110mmol, 43.0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.77-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.67 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15-7.25 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.70-8.76 (3H, m), 9.05 (1H, s).

実施例 1 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (120mg, 0.263mmol) から表記化合物 (50mg, 0.103mmol, 39.2%) を白色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.50-6.57 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14-7.19 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s).

実施例 1 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (102mg, 0.234mmol) から表記化合物 (25mg, 0.053mmol, 23.7%) を淡褐色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.36 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00-7.06 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.76 (1H, s), 9.31 (1H, brs).

実施例 1 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (108mg, 0.237mmol) から表記化合物 (78mg, 0.166mmol, 69.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.69 - 6.85 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 - 7.62 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 8.34 (1H, br), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.62 (1H, brs).

実施例 17

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (1 H - 2 - イミダゾリル) ウレア

2 - アミノイミダゾール (132mg, 1.0mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) と水 (1ml) の混合溶媒に溶解後、トリエチルアミン (0.42ml, 3.0mmol)、フェニルクロロホルメート (0.14ml, 1.1mmol) を室温にて加え、10 分間攪拌した。これに 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (168mg, 0.5mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) で希釈後、水 (10mlx2)、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: エタノール 95:5) により精製し、白色結晶として表記化合物 (20mg, 0.045mmol, 8.98%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 18

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (106mg, 0.316mmol) から実施例 10 と同様の手法により、表記化合物 (136mg, 0.277mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.04 (1H, m), 7.23 - 7.34 (3H, m), 7.57 - 7.62

(3H, m), 8.06 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, s).

実施例 1 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - シアノフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (109mg, 0.239mmol) から表記化合物 (38mg, 0.079mmol, 33.1%) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=6.4Hz), 7.49 (1H, t, J=8.0Hz), 7.55 -7.62 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=6.4Hz), 8.76 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.05 (1H, s).

実施例 2 0

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (109mg, 0.325mmol) から実施例 1 0 と同様の手法により、表記化合物 (75mg, 0.159mmol, 48.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.01 (1H, m), 7.13 (1H, t, J=8.0Hz), 7.20 -7.27 (3H, m), 7.55 -7.63 (3H, m), 8.14 (1H, t, J=8.0Hz), 8.56 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J=6.4Hz), 8.76 (1H, s), 9.22 (1H, s).

実施例 2 1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (100mg, 0.298mmol) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (0.057ml, 0.328mmol)、フェニル N - [3 - (メチルスルフォニル) フェニル] カーバメート (96mg, 0.328mmol) を反応させ、実施例 3 4 と同様の手法により、表記化合物

物 (120mg, 0.225mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.19 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.69 (6H, m), 8.16 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s).

実施例 2 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (193mg, 0.424mmol) から表記化合物 (210mg, 0.420mmol, 98.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.58 -7.61 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.62 (1H, s), 9.76 (1H, s).

実施例 2 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (195mg, 0.428mmol) から表記化合物 (145mg, 0.347mmol, 80.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.4 (2H, brs), 0.63 (2H, d, J=6.8Hz), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (2H, d, J=9.2Hz), 7.53 (2H, d, J=9.2Hz), 7.60 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 2 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (156mg, 0.343mmol) から表記化合物 (132mg, 0.270mmol, 78.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.23' (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 9.40 (1H, s), 10.47 (1H, s).

実施例 2 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア
フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (200mg) と 2 - アミノチアゾール (85mg) とをジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、ここにトリエチルアミン 0.12ml を加えて、90℃で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 110mg(収率 57%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.75 -3.80 (2H, m), 4.40 -4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=5.6Hz), 7.14 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16 -7.20 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=3.2Hz), 7.42 -7.47 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.21 -8.27 (1H, m), 8.74 -8.76 (2H, m)

実施例 2 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.40 (2H, br), 0.61 -0.66 (2H, m), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d,

J=5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.0, 10.4Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.62 (1H, s), 8.18 -8.22 (2H, m), 8.71 -8.74 (2H, m).

実施例 2 7

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - シクロプロピルメチルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (157mg, 0.345mmol) から表記化合物 (144mg, 0.333mmol, 96.6%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.39-0.43 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.97 (2H, t, J=6.4Hz), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.22 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=5.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 2 8

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルメチルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.41-0.46 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=6.0Hz), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.6Hz), 6.71 (1H, t, J=5.6Hz), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.55 -8.59 (2H, m).

実施例 2 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(100 mg, 0.2220 mmol) を用いて実施例 7 と同様の反応を行い、淡黄色結晶として表記化合物 (35 mg, 0.0606 mmol, 27.30 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, br s), 2.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.33 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.99 (1H, m), 9.07 (1H, m).

実施例 30

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (110mg, 0.252mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (69mg, 0.131mmol, 51.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.95 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.56-7.57 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 -8.76 (2H, m), 8.85 (1H, s).

実施例 31

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロピル)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (110mg, 0.252mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.135mmol, 53.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99 (2H, t, J=6.4Hz), 2.30-2.60 (6H,

m), 3.55-3.58 (4H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 3 2

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) -N'- (2-ピリジル) ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) カーバメート (250mg) と 2-アミノピリジン (100mg) から表記化合物 210mg (収率 84%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.39-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.50-7.80 (1H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.74 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.87 (1H, s)

実施例 3 3

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) -N'- (3- (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) カーバメート (160mg) と 3- (メチルチオ) アニリン (88mg) から表記化合物 100mg (収率 61%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.89 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.66 (1H, brs), 8.73-8.76 (2H, m), 9.11-9.13 (1H, m)

実施例 3 4

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキ

シ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(106mg)とフェニル N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(96mg)をトルエン 5ml に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン 0.06ml を加えて、3 時間加熱還流した。放冷後酢酸エチルを加え、析出した不溶物を濾過した。濾液を濃縮し得られた残査をテトラヒドロフランで溶解し、ここにトルエンを加えて、析出した固体を濾取し、表記化合物 13mg(収率 8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.20 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51-7.61 (2H, m) 7.62-7.70 (2H, m), 8.16-8.27 (2H, m), 8.73-8.76 (3H, m), 9.47-9.49 (1H, m)

実施例 3 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(100mg)をトルエン 4.5ml に加え、加熱還流した。ここに 2-フルオロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 100mg(収率 72%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.37 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, 5.6Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.14-8.20 (1H, m), 8.26-8.33 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m), 9.06 (1H, brs), 9.14 (1H, brs)

実施例 3 6

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(180mg)

をトルエン 5.5ml に加え、加熱還流した。ここに 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 195mg(収率 70%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 8.02-8.10 (1H, m), 8.52(1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.18 (1H, s) .

実施例 3 7

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(148mg)をトルエン 5.5ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート(0.08ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 150mg を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.50 -6.54 (1H, m), 6.96 (t, 1H, 7.2Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.27 (2H, d, J=7.2Hz), 7.44 (2H, d, J=7.2Hz), 7.56-7.62 (3H, m), 8.68-8.77 (3H, m), 8.83 (1H, brs).

実施例 3 8

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1-ブチル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(150mg)をトルエン 2.5ml とアセトニトリル 2.5ml に加え、加熱還流した。ここに n-ブチル イソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 110mg(収率 55%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.45 (4H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.13 (1H, t, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.58 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s)

実施例 3 9N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシエトキシキノリン (150mg) をトルエン 5.0ml とアセトニトリル 2.5ml に加え、加熱還流した。ここに 4-フルオロフェニル イソシアネート (0.12ml) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 150mg (収率 68%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 4 0N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (150mg) と 2-アミノピリジン (69mg) とをジメチルスルフォキサイド 1ml に溶解し、80℃で 1.5 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 82mg (収率 54%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.63-7.78 (3H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.6Hz), 8.78 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.67 (1H, s)

実施例 4 1N-(4-(6-シアノ-7-メトキシエトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ピリジル)ウレア

実施例 4 0 の方法と同様にして、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg) と 3-アミノピリジン (46mg) から表記化合物 32mg (収率 32%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.22-7.34 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.91 (1H, brs), 9.00 (1H, brs).

実施例 4 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシエトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - ピリジル) ウレア

実施例 4 0 の方法と同様にして、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (150mg) と 4 - アミノピリジン (69mg) から表記化合物 45mg (収率 30%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=9.0Hz), 7.43 (2H, d, J=7.0Hz), 7.57-7.64 (3H, m), 8.35 (2H, d, J=7.0Hz), 8.71-8.77 (2H, m), 9.05 (1H, brs), 9.16 (1H, brs).

実施例 4 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (131mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 10mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.15 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.80 (1H, brs), 6.90 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.03 (1H, brs), 7.08 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=9.3 Hz), 8.62 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.66 (1H, s)

実施例 4 4

N - [4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル] - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (145mg) から、実施例 7 と同様の手法に

より表記化合物 110mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 2.28 (6H, s), 2.76 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 6.51 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.62 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.75 (2H, s)

実施例 4 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピロロジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (140 mg) をジメチルホルムアミドに溶解し、ピロリジン (163 μ l) を加え、80°C で6時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル) で溶出し、さらに、溶媒 (酢酸エチル-メタノール=10-1) で溶出して濃縮して表記化合物を31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.67-1.73 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.61 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.63 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.88 (1H, brs).

実施例 4 6

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (156mg) から、実施例7と同様の手法により表記化合物 67mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.30-1.57 (6H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.31-2.53 (6H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.57-7.63 (3H,

m), 8.53(1H, brs), 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.76(1H, s), 8.79(1H, brs)

実施例 4 7

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1 - ピロリジノ) エトキシ) - 4 - キノ
リル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) ア
ミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (188mg) から、実施例 7 と同様の手法に
より表記化合物 54mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68-1.74(4H, m), 2.58-2.65(4H, m), 2.93(2H, t, J=6.4 Hz), 3.72(3H, s), 4.40(2H, t, J=6.4 Hz), 6.53(1H, d, J=5.7 Hz), 6.88 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.60 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.62(1H, s), 8.52(1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.77 (2H, s)

実施例 4 8

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キ
ノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) ア
ミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (134mg) から、実施例 7 と同様の手法に
より表記化合物 45mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97(6H, t, J=7.8Hz), 1.88 -1.96(2H, m), 2.43-2.53(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.8 Hz), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, J=7.8 Hz), 6.53(1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 -7.63(3H, m), 8.55(1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 8.80(1H, s)

実施例 4 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キ
ノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニ
ル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロアニリノ) カルボニ
ル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - キノリノレート (100mg) から、

実施例 7 と同様の手法により表記化合物 35mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.94-2.01(2H, m), 2.43(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.50(6H, s), 4.33(2H, t, $J=7.2$ Hz), 6.64(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.04-7.46 (4H, m), 7.61 (1H, s), 8.09-8.34(2H, m), 8.74-8.78(2H, m), 9.06(1H, brs), 9.14 (1H, brs).

実施例 5 0

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (95mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 43mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.97(6H, t, $J=7.8$ Hz), 1.88-1.98(2H, m), 2.45-2.52(4H, m), 2.61(2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.33(2H, t, $J=7.8$ Hz), 6.63(1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.03-7.45(4H, m), 7.60 (1H, s), 8.09-8.17(1H, m), 8.28(1H, t, $J=11.5$ Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.03(1H, brs), 9.11(1H, brs).

実施例 5 1

N-(4-(6-シアノ-7-(4-(ジメチルアミノ)ブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(4-クロロブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (120mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 (93 μ l) を加え、70℃で5時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。得られた残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) 付し、溶媒 (酢酸エチル-メタノール=10-1) で溶出し、濃縮した。得られた固体をテトラヒドロフランを用いメルクのシリカゲルに付し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルで不純物を溶出した後、溶媒 (テトラヒドロフラン-メタノール-トリエチルアミン=10-1-1、酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン=10-1-1) で溶出して濃縮し、固体として表記化合物を10mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.71-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.64 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.78 (1H, s), 8.91 (1H, brs).

実施例 5 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (4 - モルホリノブトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - 4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 5 1 と同様に N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (4 - クロロブトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (1 1 0 m g) から表記化合物を 1 1 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.65-1.77 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.32-2.48 (6H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, brs).

実施例 5 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (1 - (4 - エチル) ピペラジノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 5 1 と同様にして、N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (1 5 0 m g) から表記化合物を 1 6 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.91-2.06 (2H, m), 2.26-2.48 (12H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.58 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (1H, brs).

実施例 5 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) - 4 - キノ
リル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル)
ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロアニリノ) カルボニ
ル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - キノリノレート (2 0 0 m g) ウ
レアから実施例 7 と同様な手法により、表記化合物を 1 0 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.56 (4H, t, J= 4.4 Hz), 2.83 (2H, t, J= 5.6 Hz),
3.59 (4H, t, J= 4.4 Hz), 4.43 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz),
7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=
2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.66 (1H, s), 8.10 -8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J= 9.2 HZ),
8.75 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.02 -9.05 (1H, m), 9.09 -9.13 (1H, m).

実施例 5 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - シアノプロポキシ) - 4 - キノリル) オキ
シ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((2 , 4 - ジフル
オロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - キノリノ
レート (3 0 0 m g) から表記化合物を 1 5 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.14-2.21 (2H, m), 2.73 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.38
(2H, t, J= 6.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.11 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H,
m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2. 8 Hz, J= 11.6 Hz), 7.67 (1H, s),
8.10-8.16 (1H, m), 8.29 (1H, t, J= 9.2 HZ), 8.77 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.79
(1H, s), 9.03 -9.06 (1H, m), 9.11 -9.14 (1H, m).

実施例 5 6

N - (4 - 6 - シアノ - 7 - (2 - (メチルチオ) エトキシ - 4 - キノリル) オ
キシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((2 , 4 - ジフル
オロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - キノリノ
レート (1 3 0 m g) から表記化合物を 9 5 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.49 (2H,

t, J= 6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.11 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.09-8.17 (1H, m), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.01-9.05 (1H, m), 9.09 -9.13 (1H, m).

実施例 5 7

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (2 - (メチルスルホニル) エトキシ) - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 -ジフルオロフェニル) ウレア

N - (4 - 6 -シアノ - 7 - (2 - (メチルチオ) エトキシ - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 -ジフルオロフェニル) ウレア (8 4 m g) をメタノール (1 m l) と塩化メチレン (5 m l) の混合溶媒に溶解し、0℃攪拌下メタ-過安息香酸を2等量加え、30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン= 10 - 1) で溶出して濃縮し、表記化合物を21mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.67 (2H, t, J= 4.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.10 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 -8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.79 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.81 (1H, s), 9.02-9.05 (1H, m), 9.11 -9.14 (1H, m).

実施例 5 8

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (2 - (メチルチオ) エトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 -フルオロフェニル) ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6 -シアノ - 4 - (4 - ((2 , 4 -ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -キノリノレート (3 0 0 m g) から表記化合物を112mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.49 (2H, t, J= 6.0 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.25 (2H,

d, J= 8.8 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.61 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, brs), 8.91 (1H, brs).

実施例 5 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (メチルスルホニル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 5 6 と同様にして N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (メチルチオ) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (1 0 0 m g) から表記化合物を 1 1 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 5.6 Hz), 4.69 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.62 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 8.90 (1H, brs), 8.99 (1H, brs).

実施例 6 0

N - (4 - (6 - クロロ - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - クロロ - 5 , 7 - ジメトキシキノリン (2 3 5 m g) と 2 , 4 - ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 1 7 3 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.67 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 8.08-8.20 (2H, m), 8.69 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.01 (1H, brd, J= 2.0 Hz), 9.04 (1H, brd, J= 2.0 Hz).

実施例 6 1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン (2 3 8 m g) と 2 , 4 - ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 1 3 0 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.08 (3H, s), 6.64 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.04 -7.10

(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J= 6.4 Hz, J= 9.2 Hz), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.77 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

実施例 6 2

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 10と同様にして、4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(170 mg)と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を55 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.72 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.54 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, brs).

実施例 6 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.50-2.55 (4H, m), 2.87 (2H, t, J= 5.6 Hz), 3.57 (4H, t, J= 4.4 Hz), 3.60 (3H, s), 4.38 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.85 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, brs), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.92 (1H, brs)

実施例 6 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロヘキシルウレア

実施例 10と同様にして、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-

(2-メトキシエトキシ)キノリン(60 mg)とシクロヘキシルイソシアネートから表記化合物を25 mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.12-1.24 (3H, m), 1.26-1.38 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.42-3.52 (1H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 6.18 (1H, brd, $J=8.0$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 6 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(600 mg)をトルエン(15 ml)に懸濁させ加熱還流し、溶解したところでフェニルイソシアネート(292 μ l)を滴下して30分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を760 mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.98 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.24-7.31 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, brs), 8.99 (1H, brs).

実施例 6 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(352 mg)をトルエン(20 ml)に懸濁し、加熱還流して溶解した後2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(236 μ l)を滴下し、30分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を380 mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H,

m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J= 6 Hz, J= 9.2 Hz), 8.28 (1H, t, J= 9.2Hz), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

実施例 6 7

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (メトキシフェニル) ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - (4 -アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) キノリン (6 2 0 m g) と 4 -メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を 5 7 0 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.43-4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.89 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.13 -7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 11.6 Hz), 7.65 (1H, s), 8.28 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.60 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.94 (1H, brs).

実施例 6 8

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 -メトキシフェニル) ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - (4 -アミノフェノキシ) - 6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) キノリン (8 9 0 m g) と 4 -メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を 4 5 0 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.51 (1H, d, J= 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 8.71 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, brs).

実施例 6 9

N - ((4 -ピリミジル) オキシフェニル) - N' - (4 -メトキシフェニル) ウレア

6 -クロロ - 4 - (4 -ニトロフェノキシ) ピリミジン (3 0 0 m g) の酢酸

エチル (10 ml) -メタノール (10 ml) の混合溶媒溶液に水酸化パラジウム (20 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付した。溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン=1-2) で溶出して濃縮し、4-(4-アミノフェノキシ) ピリミジンを70 mg得た。実施例10と同様にして、得られた4-(4-アミノフェノキシ) ピリミジン (70 mg) と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を107 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.72 (3H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, $J=5.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.74 -8.76 (2H, m).

実施例 70

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.09 (2H, tt, $J=6.4$ Hz, $J=6.4$ Hz), 2.56 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz) 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 71

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア (100 mg) をメタノール (16 ml) と2N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) の混合溶媒に加え、80℃で35分間加熱攪拌した。反応液を濾過し、ついで5N塩

酸水溶液 1.2 ml を加えた。析出した固体を濾取し、メタノールついでエーテルで洗浄し目的物 50 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.05 (2H, tt, $J=6.4$ Hz, $J=6.4$ Hz), 2.47 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.31 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.2$ Hz) 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例 7 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54-3.57 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, brs).

実施例 7 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

N - 4 - ((6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (8.8mg, 0.015mmol, 6.0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.40-2.70 (6H, m), 3.18 (3H, s), 4.29-4.33 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, brs), 8.71 (1H, d,

J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.02 (1H, brs), 9.21 (1H, brs).

実施例 7 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

N - 4 - ((6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (81mg, 0.135mmol, 53.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.95-2.04 (2H, m), 2.34-2.60 (6H, m), 3.18 (3H, s), 3.54-3.60 (4H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s).

実施例 7 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア

ソジウム 4 - (4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリノレート (210mg, 0.50mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.137mmol, 27.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6.8Hz), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 8.70-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

実施例 7 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - フェニルウレア

ソジウム 4 - (4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリノレート (105mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (67mg, 0.128mmol, 51.0%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.92-2.02 (2H, m), 2.35-2.57 (6H, m), 3.55-3.57 (4H, m), 4.30-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.58-7.61 (3H, m), 8.69-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 7 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1H-[d]イミダゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (101mg, 0.222mmol) から表記化合物 (71mg, 0.14mmol, 64.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.07 (2H, m), 7.26 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s).

実施例 7 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (70mg, 0.134mmol, 60.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.38-2.43 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.22 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.75 (2H, s), 9.95 (1H, s).

実施例 7 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-アセトアミドフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (100mg, 0.197mmol, 89.6%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.00 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.80 (1H, s).

実施例 8 0

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3-アセトアミドフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (95mg, 0.186mmol, 84.9%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 -7.20 (3H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.7 1-8.76 (4H, m), 9.90 (1H, s).

実施例 8 1

N- (4- (6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) ウレア (227 mg, 0.8058 mmol), 4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン (250 mmol, 0.8482 mmol) を用いて実施例 8 6 の別法と同様に反応を行い、放冷、抽出、洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取した。これをテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取し、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡褐色結晶として表記化合物 (70 mg, 0.1295 mmol, 16.07 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, dt, $J = 6.0$ Hz, 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s).

実施例 8 2

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (2.61 g, 7.10 mmol) 及びフェニル N-(2-チアゾリル)カーバメート (1.88 g, 8.54 mmol) から実施例 3 4 と同様の手法により、表記化合物 (3.19 g, 6.46 mmol, 91 %) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36-7.58 (6H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.80 (1H, s), 9.18 (1H, s).

実施例 8 3

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 8 2 で得られた N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル-N'-(2-チアゾール)ウレア (3.09 g, 7.66 mmol) をトリフルオロ酢酸 (25 ml)、チオアニソール (4.50 ml, 38.3 mmol) に溶解させた後、65°C にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。粗生成物をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、室温にて通風乾燥し、黄色結晶として表記化合物 (1.94 g, 4.80 mmol, 63 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.42 (1H,

s), 7.64 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s).

実施例 8 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

実施例 8 3 で得られた N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア (101 mg, 0.250 mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (26 mg, 0.0503 mmol, 20 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.03-2.12 (2H, m), 2.58 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.47 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 8 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

実施例 8 3 で得られた N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア (101 mg, 0.250 mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (19 mg, 0.0358 mmol, 14 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.08-2.16 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.70-3.76 (4H, m), 4.30 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.48 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 8 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(1.0g)にトルエン(60ml), アセトニトリル(30ml)を加え、リフラックスして溶解させた後、リフラックス下で4-メトキシフェニル イソシアネート(0.53ml)を加えた。1時間リフラックス下撹拌した後さらに4-メトキシフェニル イソシアネート(0.30ml)を加えた。さらにリフラックス下で40分間撹拌し、室温に戻した。析出した結晶を濾取しトルエン-アセトニトリル=1:1 混合溶媒にて洗浄し表記化合物を淡褐色結晶として得た(0.60g)。洗浄液から析出した結晶を濾取しさらに表記化合物を淡褐色結晶として得た(0.20g)。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 3.73 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (2H, d, J=9.3Hz), 7.24 (2H, d, J=9.3Hz), 7.33 -7.65 (9H, m), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.19 (1H, brs).

実施例 86-2

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(4.25 g, 16.46 mmol)に1-メチルピロリドン(3.4 ml)、ジイソプロピルエチルアミン(3.6 ml, 20.78 mmol)を加え、130℃で加熱撹拌し、完全に溶解させた後、4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン(5.10 g, 17.32 mmol)を加え、130℃で1.5時間、150℃で1時間撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン(1.2 ml, 6.93 mmol)を追加しさらに1時間撹拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサン、アセトニトリル・ジエチルエーテル・ヘキサン、メタノール、ジメチルスルフォキシド・水で順次洗浄した。こうして得られた結晶をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過(シリカゲル 200 cc)し、テトラヒドロフラン 3000 ml で流し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル、アセトニトリル、ジエチルエーテル:エタノール=5:1で順次洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として表記化合物(3.70 g, 7.1627 mmol, 43.52 %)を得た。

実施例 8 7

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(12.2g)にトリフルオロ酢酸(122ml)、チオアニソール(11.7ml)を加え 50℃にて終夜攪拌し、さらに 40℃にて 24 時間攪拌した。原料消失を確認後反応系を減圧濃縮しテトラヒドロフラン、飽和重曹水を加え、析出する黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た(6.8g)。さらに濾液にエーテルを加え、析出した黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た(2.0g)。
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.72 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=6.1Hz), 6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=6.1Hz), 8.70 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 8 8

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(7.776g, 21.2mmol)をトルエン(400ml)とアセトニトリル(200ml)の混合溶媒に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート(3.68ml, 31.7mmol)を加え、120℃にて 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残査をテトラヒドロフラン(150ml)に懸濁させた後、ヘキサン(150ml)を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶としてN-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(9.81g, 19.4mmol, 91.9%)を得た。これをトリフルオロ酢酸(100ml)、チオアニソール(9.13ml, 77.7mmol)に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査にテトラヒドロフラン(50ml)を加えた後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(150ml)を加え、さらに水(150ml)を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物(3.646g,

8.36mmol, 43.0%) を得た。

negative ESI-MS 413 (M-Na)⁻

実施例 8 9

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)
アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート

実施例 8 1 で得た 7-ベンジルオキシ体 (1.1 g) とトリフルオロ酢酸 (10 ml)、チオアニソール (1 ml) の混合物をオイルバスを用い、16 時間、63~67℃で加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を水、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04 -7.10 (1H, m), 7.14 -7.17 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.44 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.99-9.03(1H, m), 9.07 -9.11(1H, m).

実施例 9 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシ
フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(400 mg, 0.9166 mmol) をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.12 ml, 1.4479 mmol), 炭酸カリウム (200 mg, 1.4479 mmol) を加え、55℃で4 時間加熱撹拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、ヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として表記化合物 (331 mg, 0.6941 mmol, 75.72 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.07 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.12 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, s),

8.72 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 9 1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (500 mg, 1.1725 mmol) を用いて実施例 9 0 と同様の方法により、黄色結晶として表記化合物 (501 mg, 1.0247 mmol, 87.39 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.70 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, m), 8.88 (1H, s).

実施例 9 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (300 mg, 0.6661 mmol) を用いて実施例 9 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として表記化合物 (227 mg, 0.4426 mmol, 66.45 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.07 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt, J = 4.0 Hz, 9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 8.97-9.09 (1H, m).

実施例 9 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (4 - クロロブトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル)

—N'—(4-メトキシフェニル)ウレア(200mg)と炭酸カリウム(65mg)、1-ブロモ-4-クロロブタン(81 μ l)をジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁し、1時間50分加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカ(富士シリシア化学)を通し、酢酸エチルで洗い込み、濾液を濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を110mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.96-2.00 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.77 -3.80 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d, J= 5.2 HZ), 8.77 (1H, s), 8.90 (1H, brs).

実施例 9 4

N—(4—(6—シアノ—7—(3—クロロプロポキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—メトキシフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—メトキシフェニル)ウレア(500mg)と1-クロロ-3-ヨードプロパン(188 μ l)から実施例93と同様な手法により、表記化合物を310mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.28-2.35 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.86 -3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J= 5.2 HZ), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, brs).

実施例 9 5

N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(3—(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4—(4—アミノフェノキシ)—7—(ベンジルオキシ)—6—シアノキノリン(919mg, 2.5mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解後、フェニル N—(3—(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(801mg, 2.75mmol)を加え、85℃にて2時間加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(20mlx2)、飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、残査を酢酸エチル (30ml) に懸濁させた後、ヘキサン (30ml) を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (1.43g, 2.5mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.18 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.44 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.45-7.69 (8H, m), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s).

実施例 9 6

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (919mg, 2.5mmol) およびフェニル イソシアネート (0.298ml, 2.75 mmol) を用い、実施例 10 と同様の手法により、淡褐色結晶として表記化合物 (1.126g, 2.3mmol, 92.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=1.6, 5.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=6.0, 7.2\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27 (2H, dd, $J=7.2, 7.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.42-7.47 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60 (2H, dd, $J=1.2, 8.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.71 (1H, dd, $J=1.6, 5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.88 (1H, brs), 9.02 (1H, brs).

実施例 9 7

N-(4-((6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア (1.43g, 2.5mmol) をトリフルオロ酢酸 (10ml)、チオアニソール (1.17ml, 10mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、65°Cにて 19 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) と酢酸エチル (50ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥した。ろ液の有機層を

分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色結晶状の残査を得た。これと先の結晶をあわせて酢酸エチル (40ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、60°Cにて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (862mg, 1.8mmol, 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.18 (3H, s), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.48 -7.68 (5H, m), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.55 (1H, s).

実施例 9 8

ソジウム 4 - (4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリノレート

N - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - シアノ - 4 - キノリル) オキシフェニル - N' - フェニルウレア (1.126g, 2.31mmol) から、実施例 8 7 と同様の手法により、黄色結晶として表記化合物 (811mg, 1.94mmol, 83.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.26 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, m), 7.18-7.29 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.50 -8.51 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, s).

実施例 9 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - フェニルウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリンとフェニル イソシアネートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.42 -4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J= 5.2 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, t, $J= 7.2 \text{ Hz}$), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.31 (2H, t, $J= 7.2 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=2.8 \text{ Hz}$, $J=12 \text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J= 7.2 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.28 (1H, t, $J= 8.8 \text{ Hz}$), 8.72 (1H, brs), 8.76 (1H, d, $J= 5.2 \text{ Hz}$), 8.78 (1H, s), 9.15 (1H, brs).

実施例 1 0 0

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ

シ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 10 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリンと 4-フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.71 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.18 (1H, brs).

実施例 101

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例 101-A)

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例 101-B)

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物混合物 (77.5mg, 0.157mmol, 71.4%) を白色結晶として得た。

上記化合物 (実施例 101-A) と (実施例 101-B) の混合物

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 6.99-7.62 (6H, m), 7.82 (2/5H, s), 7.91 (3/5H, s), 8.08 (3/5H, s), 8.13 (2/5H, s), 8.59-8.79 (5H, m), 12.26 (3/5H, s), 12.29 (2/5H, s).

実施例 102

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (104.2mg, 0.204mmol, 93.0%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.71 -8.76 (3H, m), 10.41 (1H, s), 10.50 (1H, s).

実施例 103

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (101mg, 0.197mmol, 89.9%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76 -3.39 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.71 -8.77 (3H, m), 8.81 (1H, s), 11.53 (1H, s).

実施例 104

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (111mg, 0.217mmol, 98.8%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07 (1H,

dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63 (4H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.82 (1H, s), 11.46 (1H, s).

実施例 105

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インドリル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (69mg, 0.135mmol, 61.7%) を灰白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.76-3.79 (2H, s), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 10.23 (1H, s).

実施例 106

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (64mg, 0.135mmol, 54.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97 (2H, t, J=6.0Hz), 3.63 (2H, m), 4.34 (2H, t, J=6.0Hz), 4.63 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 107

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(メチルスルファニル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)ア

ミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (37mg, 0.074mmol, 29.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.08-2.12 (5H, m), 2.69 (2H, t, J=7.2Hz), 4.36 (2H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.71 -8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 108

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (メチルスルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.131mmol, 52.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.27 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.21 -3.37 (2H, m), 4.41 (2H, t, J=6.4Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.71 -8.73 (2H, m), 8.77 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 109

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (11.2mg, 0.021mmol, 8.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.93 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.19 (2H, t, J=8.0Hz), 3.37 -3.42 (4H, m), 4.27 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m),

7.55 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.70 -8.73 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1 0

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 - イソインドリル) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (436mg, 1.00mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (416mg, 0.692mmol, 69.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.17 (2H, t, J=5.6Hz), 3.84 (2H, t, J=6.4Hz), 4.32 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78-7.84 (4H, m), 8.69 -8.73 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1 1

N - (3 - (6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリル) オキシプロピル) メタンスルホンアミド

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (114mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.129mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.02 (2H, t, J=6.4Hz), 2.91 (3H, s), 3.20 (2H, q, J=6.4Hz), 4.34 (2H, t, J=6.4Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 -7.38 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2Hz), 8.62 (1H, d, J=2.0Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.09 (1H, s).

実施例 1 1 2

4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 10 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (360mg, 0.762mmol) をジメチルスルホキシド (4.5ml) に溶解させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え、80℃にて 60 分間攪拌下に加熱した。反応液を氷水浴冷却し、2 N 塩酸 (3.75ml) を加えて中和し、さらに水 (21ml) で希釈して析出した粗結晶をろ取した。これをエタノール (20ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取後減圧乾燥し、表記化合物 (214mg, 0.436mmol, 57.3%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 113

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 12 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア (409mg, 0.886mmol) から実施例 112 と同様の手法により、表記化合物 (181mg, 0.377mmol, 42.6%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br s), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.55 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s).

実施例 114

4-4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 99 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア (106mg,

0.224mmol)から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(21mg, 0.043mmol, 19.1%)を褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, t, J=7.6Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, t, J=7.6Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, brs), 8.25 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例 1 1 5

4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 3 9 で得られた N-(4-(6-シアノー7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(391mg, 0.913mmol)から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(201mg, 0.450mmol, 49.2%)を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.68-8.70 (2H, m), 8.85 (1H, s), 8.95 (1H, s).

実施例 1 1 6

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 2 3 で得られた N-(4-(6-シアノー7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア(150mg, 0.358mmol)から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(71mg, 0.163mmol, 45.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.66 (2H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.80-3.83 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 1 1 7

N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-
-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 3 6 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (291mg, 1.0mmol) と 2-フェノキシカルバモイルアミノ-1,3-チアゾール (264mg, 1.2mmol) から表記化合物 (390mg, 0.934mmol, 93.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.12 (1H, s).

実施例 1 1 8

7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)
アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 7 で得られた N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア (354mg, 0.848mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (195mg, 0.448mmol, 52.8%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.45 (1H, s).

実施例 1 1 9

4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロ
フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 6 1 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (118mg, 0.254mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (36mg, 0.448mmol, 29.4%) を淡桃色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06

(1H, m), 7.12 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.25 (1H, t, J=9.2Hz), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.99 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例 1 2 0

N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-シクロプロピルウレア

実施例 3 6 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (381mg, 1.308mmol) から表記化合物 (293mg, 0.783mmol, 59.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 4.07 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=2.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 1 2 1

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 0 で得られた N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-シクロプロピルウレア (279mg, 0.745mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (79mg, 0.201mmol, 26.9%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.43 (2H, m), 0.62-0.64 (2H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.42-6.44 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 1 2 2

N-(4-(5,6-ジメチル-4-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジンをトルエン (16mg) (0.8ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフラッ

クス下で溶解させた後、4-フルオロフェニル イソシアネート (7.9 μ M) を加えた。1時間攪拌して室温にもどして反応系を濃縮して残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させ濾取した。結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (5mg) を得た。

MS m/z 392(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 7.00 -7.16 (4H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 8.10(1H, s), 8.50(2H, s), 11.75(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 2 - 1

4 - (ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285 - 2292 に記載された 4 - クロロ - 5, 6 - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (88mg) にパラ - ニトロフェノール (121mg)、炭酸カリウム (133mg) ジメチルホルムアミド (1ml) を加え 135-140°C にて 72 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (90mg) を得た。

MS m/z 285(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28(3H, s), 2.32(3H, s), 7.50(2H, d, J=9.5 Hz), 8.20(1H, s), 8.30(2H, d, J=9.5 Hz), 11.98(1H, s)

製造例 1 2 2 - 2

4 - (アミノフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4 - (ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (80mg) に鉄粉 (0.1g)、塩化アンモニウム (0.2g)、エタノール (4ml)、水 (1ml) を加え 75-82°C にて 1.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン (3ml)、酢酸エチル (3ml) を加えセライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナト

リウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (22mg) を得た。

MS m/z 255(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 4.90 -5.00 (2H, m), 6.52-6.88 (4H, m), 8.06(1H, s), 11.66(1H, s)

実施例 1 2 3

4 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - オン - 3 - イル) フェニルオキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - (2 - アミノフェニル) メチルアミノフェニルオキシ) キノリン (40 mg, 0.0996 mmol) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (19 mg, 0.1196 mmol) を加え、70°C で 8 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液をテトラヒドロフランで希釈し、これに水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラム (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、ヘキサン-ジエチルエーテルで再結晶し、無色結晶として標題化合物 (3 mg, 0.0070 mmol, 7.05 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 4.06 (6H, s), 4.89 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.87 (1H, brs), 7.03 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (3H, m, covered by CDCl_3), 7.44 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 3 - 1

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - (2 - ニトロフェニルメチルイミノ) フェニルオキシ) キノリン

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェニルオキシ) キノリン (500 mg, 1.6873 mmol) をテトラヒドロフラン (64 ml) に溶解し、2 - ニトロベンズアルデヒド (320 mg, 2.1091 mmol) , 酢酸 (0.58 ml) を加えた後、ソジウム トリアセトキシボロヒドリド (720 mg, 3.3746 mmol) を加え、室温で 1 1 時間 3 0 分攪拌した。水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄し、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (453 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 4.06 (6H, s), 6.54 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.01 (1H, s).

製造例 1 2 3 - 2

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルイミノ)フェニルオキシ)キノリン (200 mg, 0.4657 mmol) にテトラヒドロフラン (2 ml), エタノール (2 ml), クロロホルム (1 ml) を加えて加熱し完全に溶解させ、ソジウムボロヒドリド (35 mg, 0.9314 mmol) を加え、1時間30分加熱還流した。室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (151 mg, 0.3500 mmol, 75.15 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 4.04 (6H, s), 4.46 (1H, brs), 4.76 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

製造例 1 2 3 - 3

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-アミノフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン (150 mg, 0.35 mmol) をエタノール (2.8 ml), 水 (0.7 ml) に溶解し、鉄粉 (78 mg, 1.4 mmol), 塩化アンモニウム (150 mg, 2.8 mmol) を加

え、1時間加熱還流した。室温まで冷却後テトラヒドロフラン、水で反応液を希釈し、不要物を濾去した。濾液を減圧留去後、した。残さをシリカゲルカラム（酢酸エチル系）で精製し、得られたアモルファスをヘキサン、酢酸エチルで固化させ、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、乳白色結晶として標題化合物（80 mg, 0.1993 mmol, 56.93 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 3.78 (1H, brs), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, brs), 4.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.74 -6.81 (4H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 -7.22 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 1 2 4

N - (4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (110mg、0.42mM) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.56ml, 4.9mM) を加え 0.5 時間攪拌した。反応溶液に n-ヘキサン (20ml) 加え減圧下に溶媒を一部留去し、析出してきた固体を濾取し、目的物 (98mg) を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 6.81 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 7.10 -7.20 (4H, m), 7.42 -7.52 (6H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 4 - 1

4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン

4 - クロロ - 2 - フェニルピリジン 1.0g (5.5mM)、パラニトロフェノール (1.68g、12mM) 、ヒューニツヒ塩基 (ジイソプロピルエチルアミン) 5ml、1 - メチルピロリドン (10ml) を 160°C で 20 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついで有機層を水で 5 回洗浄した。溶媒を減圧下留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、4 - (4 -

ニトロフェノキシ) - 2 - フェニルピリジン)を淡黄固体として 490mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.08-7.14 (1H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 7.74 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m) 8.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=1.2$ Hz).

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - フェニルピリジン (490mg)、鉄粉 (1g)、塩化アンモニウム (2g)、エタノール (10ml)、ジメチルホルムアミド (10ml)、水 (5ml) を 100°C にて 10 分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回洗浄した後溶媒を減圧留去して 4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (460mg) を褐色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.12-5.16 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=2.4$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

実施例 1 2 5

N - (4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (84mg、0.32mM) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.54ml, 4.7mM) を加え 40 分間攪拌した。反応溶液に NH タイプシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH タイプシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (クロロホルム : メタノール = 10:1) を行った。得られた残さに酢酸エチルと n-ヘキサンを加え溶媒を減圧留去し目的物 (82mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.69 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=1.6$ Hz), 7.06-7.15 (4H, m), 7.37-7.54 (7H, m), 7.64 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=1.6$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 5 - 1

4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン

4 - クロロ 3 - フェニルピリジン (200mg、1.06mM)、パラニトロフェノール 440mg (3.18mM) ヒューニツヒ塩基 (isoPr₂EtN、ジイソプロピルエチルアミン)

(1ml)、1-メチルピロリドン (2ml) を 160℃で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン (150mg) を淡黄色油状物として (150mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 6.98 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.37-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 8.24 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.71 (1H, s).

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン (150mg)、鉄粉 (300mg)、塩化アンモニウム (600mg)、エタノール (5ml)、ジメチルホルムアミド (5ml)、水 (2.5ml) を 100℃にて 15 分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回洗浄した後溶媒を減圧留去して、4-(3-フェニルピリジン-4-イル) オキシアニリン (84 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 6.65-6.74 (3H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=0.8\text{Hz}$), 8.54 (1H, s).

実施例 1 2 6

N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシプロピル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ) キノリン 150mg (0.57mM) と酢酸エチル (20ml) を室温で攪拌下、4-フルオロフェニル イソシアネート (0.078ml、0.68mM) を加えさらに 15 分間攪拌した。析出した固体を濾取し目的物 (92mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 2.03 (2H, tt, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$), 3.36 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.27 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.29 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.00-7.07 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

原料・中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 2 6-1

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン (4.0g、19.5mM)、N-(3-ブ
ロモプロピル)フタルイミド (5.8g、21.5mM)、炭酸カリウム (5.4g、39mM)、DMF
ジメチルホルムアミド (20ml) を 60°C で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸
エチル、テトラヒドロフランを加え抽出した。しばらく放置した後析出した固体
を濾取し N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)
フタルイミド (1.1g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.22 (2H, tt, J= 6.0Hz, J= 6.0Hz), 3.82 (3H, s),
3.86 (2H, t, J= 6.0Hz), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.82 (1H, d,
J= 5.2Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.77 -7.84 (4H, m), 8.49 (1H, d, J=
5.2Hz).

N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)フタ
ルイミド (600mg、1.53mM)、ヒドラジン 1 水和物 (300mg、6.12mM)、エタノール
(5ml)、メタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) を環流下 2 時間攪拌した。
溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリアル NH タイ
プ シリカゲル、クロロホルム：メタノール=20:1) で精製し、目的物 (150mg)
を褐色油状物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.93 (2H, tt, J= 6.0Hz, J= 6.0Hz), 2.77 (2H, t, J=
6.0Hz), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.89 (1H, d, J=
5.2Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.51 (1H, d, J= 5.2Hz).

実施例 127N-(4-(6-シアノ-7-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)
-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェ
ニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノカルボニル)アミノ-3-フル
オロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 ((222mg) と炭酸カリウム
(162mg)、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド (86mg) をジ
メチルホルムアミド (1.7ml) に懸濁し、70-80°C にて終夜攪拌した後、水を加えテ
トラヒドロフラン、酢酸エチル混合溶媒にて抽出、減圧濃縮して残査を NH シリ

カ（富士シリシア化学）にて精製した。得られた固体をエーテルにて洗い、乾燥して表題化合物（10mg）得た。

MS Spectrum: 544(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.30-2.70 (12H, m), 4.17 (2H, d, J=6.7Hz), 6.61 (1H, d, J=5.0Hz), 7.06-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s,), 8.20-8.28 (1H, m), 8.63 (1H, s,), 8.74 (1H, d, J=5.0Hz), 8.75 (1H, s,), 9.10 (1H, s,)

実施例 1 2 8

N - (3 - (5 , 6 - ジメチル - 4 - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - アミノ - (3 - アミノフェノキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン (27mg) をトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフラックス下で溶解させた後、4 - フルオロフェニル イソシアネート (13.3 μM) を加えた。1 時間攪拌して室温にもどし析出した結晶を濾取し、表題化合物 (26mg) を得た。

MS(ESI) m/z 392(M + 1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.46 -2.50(3H, m), 6.78 -7.48 (8H, m), 8.14(1H, s), 8.52(1H, s), 8.82(1H, s), 11.79(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 8 - 1

4 - (3 - ニトロフェノキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285 - 2292 に記載された 4 - クロロ - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン (177mg) に 3-nitrophenol 3 - ニトロフェノール (243mg)、炭酸カリウム (268mg) ジメチルホルムアミド (2ml) を加え 120-130℃にて 7 2 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (130mg) を得た。

MS(ESI) m/z 285(M + 1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.46-2.50(3H, m), 7.70-8.18(5H, m), 11.89(1H, s)

製造例 1 2 8-2

4-(3-アミノフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン

上記中間体合成法により合成した4-(3-ニトロフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン(110mg)に鉄粉(0.12g)、塩化アンモニウム(0.24g)、エタノール(5ml)、水(1ml)を加え80-90℃にて3時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン(3ml)、酢酸エチル(3ml)を加えセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて分液抽出して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物(37mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 5.15-5.24(2H, m), 6.28(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.32(1H, s), 6.40(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.01(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.72(1H, s).

実施例 1 2 9

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-フェニルウレア

6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジルアミン(59.5 mg, 200 μmol)及びフェニルイソシアネート(26.2 mg, 220 μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)中、室温にて18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表題化合物(68 mg, 163 μmol , 82%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO- d_6) 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 6.55(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.96-7.02(1H, m), 7.26-7.32(3H, m), 7.40(1H, s), 7.41(1H, s), 7.47(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.14(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=2.8$

Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s), 8.99 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 9 - 1

6, 7-ジメトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル) オキシ) キノリン

6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン (4.10 g, 20.0 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロピリジン (4.46 g, 22.0 mmol) 及び炭酸カリウム (5.53 g, 40.0 mmol) を N、N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中、70°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不要物を濾別後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.23 g, 6.81 mmol, 34 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.95 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.8 Hz).

製造例 1 2 9 - 2

6-((6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ) -3-ピリジンアミン

6, 7-ジメトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル) オキシ) キノリン (654 mg, 2.00 mmol)、鉄粉 (559 mg, 10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) 中、80°C にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (380 mg, 1.28 mmol, 64 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.73 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.2

Hz).

実施例 1 3 0

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-
-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 1 2 9 と同様の手法により、4-フルオロフェニル イソシアネート (30.1 mg, 220 μ mol) から表記化合物 (67 mg, 154 μ mol, 77 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.13 (1H, dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.93 (1H, s), 8.99 (1H, s).

実施例 1 3 1

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-
-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 2 9 で得られた 6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジンアミン (89.1 mg, 300 μ mol) 及びフェニル N-(2-チアゾリル)カーバメート (79.3 mg, 360 μ mol) をジメチル スルフォキシド (1 ml) 中、85°C にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (88 mg, 208 μ mol, 69 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.18 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 1 3 2

4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピリジルオキシ)-7-メト
キシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 9 と同様の手法により、4 - ((5 - アミノ - 2 - ピリジル) オキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (55.0 mg, 177 mmol) から表記化合物 (59 mg, 137 mmol, 78 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.04 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.26 - 7.34 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 3 2 - 1

7 - メトキシ - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 9 と同様の手法により、W098/13350 に記載の 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキサミドの加水分解により誘導される 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (1.09 g, 5.00 mmol) から表記化合物 (93.0 mg, 273 mmol, 5 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 4.15 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 1 3 2 - 2

4 - ((5 - アミノ - 2 - ピリジル) オキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

7 - メトキシ - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (93.0 mg, 273 mmol)、鉄粉 (76.0 mg, 1.36 mmol) 及び塩化アンモニウム (146 mg, 2.73 mmol) をエタノール(4 ml) - 水(1 ml)中、80℃にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた

粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（61.0 mg, 197 μ mol, 72 %）を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 4.03 (3H, s), 6.60 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

実施例 1 3 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ((3 - メチルスルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - { 4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ } キノリン - 7 - オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 67 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.24-2.32 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.30-3.35 (2H, m), 4.42 (2H, t, $J = 6$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.11-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.64 (1H, br), 8.75 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, br).

実施例 1 3 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ((3 - メチルチオ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - { 4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ } キノリン - 7 - オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 30 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.09 (3H, s), 2.06-2.14 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 6$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.65 (1H, br), 8.74 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.12 (1H, brd, $J =$

3.2 Hz).

実施例 135

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(エトキシカルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩(1.0 g) から表題化合物を 850 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17(3H, t, J= 7.2 Hz), 2.05 -2.13(2H, m), 2.53(2H, t, J= 7.2 Hz), 4.07(2H, q, J= 7.2 Hz), 4.31 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 7.6 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.60(1H, s), 8.22 -8.27(1H, m), 8.64(1H, br), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.10(1H, br).

実施例 136

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(エトキシカルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(800 mg)をメタノール(45 ml)に溶解し、2 N NaOH 水(15 ml)を加えて40分間80℃で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、1 N HCl で中和して析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗し、乾燥して表題化合物を230 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01 -2.08(2H, m), 2.46(2H, t, J= 7.6 Hz), 4.30 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10 -7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.59(1H, s), 8.21 -8.26(1H, m), 8.66(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.13(1H, br).

実施例 137

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フ

ルオロフェニル) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、氷冷攪拌下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (44 mg) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (35 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に、シクロプロピルアミン (16 μ l) を加えて 18 時間室温で攪拌した。反応終了後、反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた固体をエーテル、少量の酢酸エチルで洗い表題化合物を 38 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.34-0.38(2H, m), 0.54-0.59(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.25(2H, t, J= 7.2 Hz), 2.56-2.63(1H, m), 4.27(2H, t, J= 6.4 Hz), 6.60 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59(1H, s), 7.95(1H, brd, J= 3.6 Hz), 8.21-8.25(1H, m), 8.67(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.15(1H, br).

実施例 138

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((ピペリジノ)カルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) から実施例 137 と同様の操作により表題化合物を 33 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.38-1.60(6H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.53(2H, t, J= 7.2 Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.31(2H, t, J= 6.0 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 8.0 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.70(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.17(1H, br).

実施例 139

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((ジメチルアミノ)スルホニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例7と同様にして6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩(100mg)から表題化合物を35mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.19-2.27(2H, m), 2.80(6H, s), 3.26-3.31(2H, m), 4.41(2H, t, J=6.4 Hz), 6.63(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8 Hz, J=7.6 Hz), 7.44-7.49(2H, m), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.68(1H, br), 8.75(1H, d, J=5.2 Hz), 8.77(1H, s), 9.15(1H, br).

実施例140

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((シクロプロピルアミノ)スルホニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例7と同様にして6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩(100mg)から表題化合物を31mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.51-0.63(4H, m), 2.17-2.25(2H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.26-3.33(2H, m), 4.42(2H, t, J=6.0 Hz), 6.63(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8 Hz, J=8.0 Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.56(1H, brd, J=2.8 Hz), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63-8.66(1H, m), 8.75(1H, d, J=5.2 Hz), 8.77(1H, s), 9.11-9.13(1H, m).

実施例141

N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート(6.93g)と2-アミノチアゾール(2.75g)とをジメチルホルムアミド(70ml)に溶解し、ここにジイソプロピルエチルアミン(4.8ml)を加えて、90℃で2時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え

て析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 5.53g(収率 79%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.46 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.48 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.73-8.78 (2H, m)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 4 1-1

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート

製造例 8 で合成した 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン(9.45g)をジメチルホルムアミド(70ml)とピリジン(5.9ml)に溶解し窒素気流下で 0°C に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル(3.4ml)を加え、終夜で 2 時間攪拌した。この反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフラン及びトルエン中でトリチュレーションして 6.93g(収率 56%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 5.36 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=5.3$), 6.98-7.05 (2H, m), 7.17-7.47 (9H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 8.67-8.71 (2H, m)

実施例 1 4 2

N-[4-(6-シアノ-7-[3-(モルフォリン-4-イル)プロポキシ]-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア(150mg)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(150mg), 1-クロロ-3-(モルホリン-4-イル)プロパン(70mg)を加え、60°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表記化合物(20 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.94-2.04 (2H, m), 2.34-2.52 (6H, m),

3.54-3.61 (4H, m), 4.34 (2H, t, J=6.2Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.12 -7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.21 -8.27 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m)

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 2 - 1

N - (4 - (6 -シアノ - 7 -ヒドロキシ - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (2 -チアゾリル) ウレア

実施例 1 4 1 で合成した N - (4 - (7 -ベンジルオキシ - 6 -シアノ - キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (2 -チアゾリル) ウレア (5.53g) を TFA (55ml) に溶解し、ここにチオアニソール (5.5ml) を加えて 70°C で 6 時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 3.63g (収率 80%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.12 -7.19 (2H, m), 7.35 -7.45 (3H, m), 8.19 -8.27 (1H, m), 8.61 -8.66 (2H, m)

実施例 1 4 3

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (2 -チアゾリル) ウレア

実施例 1 4 2 で合成した N - (4 - (6 -シアノ - 7 -ヒドロキシ - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (2 -チアゾリル) ウレア (150mg) をジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、炭酸カリウム (150mg), 1 -クロロ - 3 - (ジエチルアミノ) プロパン (80mg) を加え、60°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (10 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.95 (6H, t, J=7.0Hz), 1.85 -1.96 (2H, m), 2.40-2.65 (6H, m), 4.32 (2H, t, J=6.0Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 -7.20 (2H, m), 7.36 -7.48 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.20 -8.24 (1H, m), 8.73 -8.77 (2H,

m)

実施例 1 4 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ウレア

製造例 1 0 で合成した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (100mg) とフェニル N - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) カーバメート (81mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.88ml) を加えて 100°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (102 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.44 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2Hz), 7.58 -7.64 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s) , 9.04 (1H, brs).

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 4 - 1

N - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) カーバメート

アルドリッチ社より購入した 5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール (1g) をテトラヒドロフラン (40ml) とピリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0°C に冷却した後、クロル炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、1.5 時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さを酢酸エチルと n-ヘキサンから結晶化して表記化合物 (450mg、収率 20%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.27 (3H, s), 6.03 (1H, s), 7.16 -7.30 (3H, m), 7.37 -7.44 (2H, m), 7.81 (1H, brs)

実施例 1 4 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレア

製造例 10 で合成した 4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリン (100mg) とフェニル N- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) カーバメート (72mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.50ml) を加えて 2 時間加熱還流した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (120 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s) 3.75 -3.78 (2H, m), 4.37-4.43 (2H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 9.51 (1H, brs)

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 145-1

N- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) カーバメート

アルドリッチ社より購入した 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (1.00g) をテトラヒドロフラン (20ml) とピリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0°C に冷却した後にクロル炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、2 時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さをジエチルエーテルと n-ヘキサンでトリチュレーションして表記化合物 (1.54g) (収率 68%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.42 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.15 -7.30 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 8.18 (1H, brs)

実施例 146

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル) ウレア

実施例 25 の方法と同様にしてフェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カーバメート (65mg) から表記化合物 (64mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.38-2.45 (2H, m), 2.81 -2.90 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2), 6.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.10 -7.18 (2H, m), 7.30(1H, brs), 7.36 -7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.23 -8.29 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 8.73 -8.76 (2H, m), 8.92 -8.94 (1H, m), 9.97 (1H, brs)

実施例 1 4 7

4 - (4 - (アニリノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 3 7 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - フェニルウレア (100mg) をジメチルスルホキサシド (3ml) に 80°C で溶解し、ここに 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 (60mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=6.0Hz), 6.96 (1H, t, J=7.6Hz), 7.22 -7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7.6Hz), 7.52 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.69 -8.73 (2H, m), 8.76 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)

実施例 1 4 8

4 - (4 - (アニリノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 6 5 . で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - フェニルウレア (95mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (54mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.35 (3H, s), 3.75 -3.81 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2), 6.96 (1H, t, J=7.6), 7.21 -7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, brs), 7.82 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J=5.2), 8.77 -8.79 (2H, m), 8.91 (1H, brs)

実施例 1 4 9

4 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロ

フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 66 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (100mg) から実施例 147 と同様にして表記化合物 (35mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 -7.17 (2H, m), 7.28 -7.43 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.81 (2H, brs), 8.08-8.16 (1H, m), 8.28-8.29 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2), 8.76 (1H, s), 9.00 -9.09 (2H, m)

実施例 1504 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 100 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (58mg) から実施例 147 と同様にして表記化合物 (25mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 -7.17 (3H, m), 7.36 -7.50 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, brs), 8.19 -8.26 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.13-9.15 (1H, m)

実施例 1517 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 25 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア (100mg) から実施例 147 と同様にして表記化合物 (18mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m),

4.39-4.42 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=3.6Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, brs), 8.21-8.25 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, brs)

実施例 1 5 2

4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 と同様の方法で 6 - カルバモイル - 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン (50mg) から表記化合物 (2 5 mg) を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.02 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 7.85 (1H, brs), 8.18 -8.26 (1H, m), 8.61 -8.68 (3H, m), 9.09-9.12 (1H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 1 5 2 - 1

7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド

製造例 2 4 に記載の 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル (2g) にグリセロール (20ml) と KOH 水酸化カリウム (3.0g) を加えて、160℃で 3 時間加熱攪拌し、水 (40ml) を加えて 80℃でさらに 30 分間加熱した。放冷後 2 N 塩酸で酸性とし、析出した不要物を濾取し、これを水で洗浄した後に減圧乾燥して表記化合物 (1.6g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.87 (3H, s), 6.14 (1H, d, J=6.0Hz), 7.04 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=6.0), 8.40 (1H, s)

製造例 1 5 2 - 2

7 - メトキシ - 4 - クロロ - キノリン - 6 - カルボニル クロリド

7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (2.0g) に塩化チオニル (10ml) と少量の DMF ジメチルホルムアミドを加えて、2 時間加熱還流した。減圧濃縮後にトルエンで 2 回共沸して表記化合物 (2.7g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 4.20 (3H, s), 7.80-7.90 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m)

製造例 1 5 2 - 3

7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド

7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボニル クロリド (2.7g) をテトラヒドロフラン(150ml)に溶解し、0°Cに冷却した。ここに 30%アンモニア水(5ml)を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (1.35g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 8.46-8.49 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m)

製造例 1 5 2 - 4

6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド (1.23g) から表記化合物 (1.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.25-7.30 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.25-8.32 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 1 5 2 - 5

6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 10 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.08g) から表記化合物(540mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J=5.2$), 6.83-6.89 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 7.83 (1H, brs), 8.60-8.66 (2H, m)

実施例 1 5 3

1-(2-クロロ-4-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニ

ル]— 7H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ} フェニル)—3—シクロプロピルウレア

1 — {2—クロロ—4— [6— [4— (2—ジエチルアミノエトキシ) —フェニル]— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル) — 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] —フェニル} —3—シクロプロピルウレア 40 mg (0.0601ミリモル) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン 1 M 溶液)を 0.5 ml (8.3 当量) 滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して水 3 ml を加え、3 時間放置して、析出している結晶を濾取して水、及びエーテル—ヘキサン = 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 22 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):535(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.54(2H,m), 0.70-0.80(2H,m), 1.06(6H,t, J=7.8Hz) 2.55-2.70(5H,m), 2.88(2H,t, J=7.8Hz), 4.18(2H,t, J=7.8Hz), 7.01(1H, d, J=1.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, d, J=2.5Hz), 7.27(1H, dd, J=8.8Hz, J'=2.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.01(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 153-1

2—アミノ—5— (4—ベンジルオキシフェニル) —1H—ピロール—3—カルボン酸エチルエステル

2—アミノ—酢酸エチルエステル塩酸塩 50.7 g (Liebigs Ann.Chem., 1895(1977) に記載の公知化合物) にエタノール 700 ml を加え室温攪拌下、ナトリウムエトキシド 22.3 g (2—アミノ—酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 1 当量) を加えて、窒素雰囲気下で、15 分間攪拌した。そこへ、1— (4—ベンジルオキシフェニル) —2—ブロモエタノン (Journal of Heterocyclic Chemistry vol.2, 310(1965)、及び Journal of Medicinal Chemistry vol.17, 55(1974) に記載の公知化合物) 49.9 g を加え、室温、窒素雰囲気下で 36 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固し表題化合物 56.7 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.32 (3H, t, J=7.3Hz), 4.10(2H, q, J=7.3Hz), 5.08(2H, s,), 5.62(2H, s), 6.30 (1H, d, J=2.2Hz), 6.95 (2H, d, J=7.9Hz), 7.28 -7.47 (7H, m), 10.67(1H, brs)

製造例 1 5 3 - 2

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

製造例 1 5 3 - 1 で合成した 2 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル 56.7 g にギ酸 84 ml、ホルムアミド 338 ml、ジメチルホルムアミド 169 ml を加え、140℃で 48 時間攪拌した後、室温で 24 時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物 41 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.12(2H, s), 6.78(1H, s), 7.03(2H, d, J=7.0Hz), 7.28-7.47(5H, m), 7.73(2H, d, J=7.0Hz), 7.82(1H, s), 11.80(1H, brs), 12.20(1H, brs)

製造例 1 5 3 - 3

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

製造例 1 5 3 - 2 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オール 20 g にオキシ塩化リン 200 ml を加え、140℃で 3 時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄して、硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物 12 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.18(2H, s), 6.97(1H, d, J=2.4Hz), 7.12(2H, d, J=7.5Hz), 7.30 -7.50(5H, m), 7.94(2H, d, J=7.5Hz), 8.70(1H, s), 12.90(1H, brs)

製造例 1 5 3 - 4

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

製造例 1 5 3 - 3 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロ

ロー 7 H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 2.46 g のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% dispersion, Aldrich) 0.381 g (1.3 当量) を加え室温で 40 分間攪拌した後、2- (クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン 1.68 ml (1.3 当量) を加え、室温で終夜攪拌して水 20 ml、酢酸 1 ml を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 2.83 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.10(9H, s), 0.84(2H, t, J=8.0Hz), 3.62(2H, t, J=8.0Hz), 5.20(2H, s), 5.61(2H, s), 6.81(1H, s), 7.19(2H, d, J=7.7Hz), 7.33-7.52(5H, m), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 8.70(1H, s)

製造例 153-5

4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7 H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-クロロフェニルアミン

製造例 153-4 で合成した 6- (4-ベンジルオキシフェニル) -4-クロロー 7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7 H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジンにジメチルスルホキシド 12 ml を加え、攪拌下、水素化ナトリウム (60% dispersion, Aldrich) 141 mg (1.5 当量)、4-アミノ-3-クロロフェノール 507 mg (1.5 当量) を加え、室温にて 10 分間攪拌後、135-140℃で 4 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル) に付し、表題化合物 1.20 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.90(9H, s), 0.85(2H, t, J=8.0Hz), 3.61(2H, t, J=8.0Hz), 5.18(2H, s), 5.34(2H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.95-6.99(1H, m), 7.15-7.20(3H, m), 7.30-7.55(5H, m), 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 8.41(1H, d, J=1.4Hz)

製造例 153-6

1- {4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-クロロフェニル} -3-シクロプロピルウレア

製造例 153-5 で合成した 4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-クロロフェニルアミン 334 mg をジメチルホルムアミド 4 ml に溶かし、ピリジン 0.066 ml (1.4 当量)、クロロ炭酸フェニル 0.102 ml (1.4 当量)、を加え室温で、2.5 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0.09 ml (2.2 当量) を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 330 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 656(M+1), 678(M+23),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=7.8Hz), 2.43-2.62(1H, m), 3.62(2H, t, J=7.8Hz), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.75(1H, s), 7.15-7.53 (9H, m), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 7.93(1H, s), 8.18(1H, d, J=9.0Hz), 8.41(1H, d, J=1.8Hz)

製造例 153-7

1- {2-クロロ-4- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-フェニル} -3-シクロプロピルウレア

製造例 153-6 で合成した 1- {4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-クロロフェニル} -3-シクロプロピルウレア 260 mg をエタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 5 ml に溶かし、酸化白金 100 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 160 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.63-0.70(2H, m),

0.86(2H,t, J=8.1Hz), 2.53-2.62(1H,m), 3.62(2H,t, J=8.1Hz), 5.58(2H, s,), 6.67(1H, s,), 6.90(2H, d, J=8.2Hz), 7.13 -7.22 (2H, m), 7.43 -7.47(1H, m), 7.60(2H, d, J=8.2Hz), 7.93(1H, s), 8.17(1H, d, J=9.1Hz), 8.40(1H, s), 9.38(1H,brs)

製造例 1 5 3 - 8

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ } - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 7 で合成した 1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 2 - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 1 1 3 m g をジメチルホルムアミド 1 m l に溶かし 2 - クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 1 2 0 m g (3 . 5 当量) 、炭酸カリウム 1 3 8 m g (5 当量) を加え、8 0 °C で 1 5 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 4 0 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):665(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.87(2H,t, J=8.9Hz), 0.99(6H,t, J=8.0Hz) 2.52 -2.62(5H,m), 2.80(2H,t, J=8.0Hz), 3.62(2H,t, J=8.9Hz), 4.10(2H,t, J=8.0Hz), 5.60(2H, s,), 6.72(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.1Hz), 7.17(1H, d, J=3.2Hz), 7.21(1H, dd, J= 3.2, 8.4Hz), 7.46(1H, d, J=3.2Hz), 7.71(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, s,), 8.18(1H, d, J=8.4Hz), 8.40(1H, s,)

実施例 1 5 4

1 - (2 - クロロ - 4 - { 6 - [4 - (2 - (1 - ピロリジノ) エトキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ } フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア

1- {2-クロロ-4-[6-[4-(2-ピロリジノエトキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 25 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 13 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.45(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 1.65-1.72(4H,m), 2.47-2.60(5H,m, covered by DMSO peak), 2.70(2H,t, J=7.6Hz), 4.12(2H,t, J=7.6Hz), 6.82(1H, s), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 7.13(1H, d, J=2.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.6Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.14(1H, d, J=8.5Hz), 8.26(1H, s), 12.59(1H, brs)

製造例 154-1

1- {2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 153-7 で合成した 1- {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 86 mg から 1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 104 mg、炭酸カリウム 126 mg を用い製造例 153-8 と同様の方法により表題化合物 27 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):663(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.44(2H,m), 0.61-0.69(2H,m), 0.85(2H,t, J=8.0Hz), 1.61-1.76(4H,m), 2.44-2.61(5H,m, covered by DMSO peak), 2.86(2H,t, J=8.0Hz), 3.61(2H,t, J=8.0Hz), 4.13(2H,t, J=8.0Hz), 5.79(2H, s), 6.72(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(1H, d, J=8.7Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.5, 8.7Hz), 7.44(1H, d, J=2.5Hz), 7.71(2H, d, J=8.7Hz), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.7Hz), 8.39(1H, s)

実施例 155

1-(2-クロロ-4-{6-[4-(2-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フ

フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア
28mgから実施例153と同様の方法で表題化合物11mgを得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

製造例155-1

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例153-7で合成した1-{2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア96mgから1-(3-クロロプロピル)ピロリジン146mg、炭酸カリウム150mg、ヨウ化カリウム15mgを用い製造例153-8と同様の方法により表題化合物28mgを得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.0Hz), 1.63-1.73(4H, m), 1.88-1.96(2H, m), 2.40-2.62(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.1Hz), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 5.60(2H, s), 6.72(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.16(1H, d, J=2.6Hz), 7.21(1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.6Hz), 7.71(2H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.9Hz), 8.40(1H, s)

実施例156

1-{2-クロロ-4-[6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア

1-{2-クロロ-4-[6-[4-((2S)-2-ヒドロキシ-3-ジエ

チルアミノプロポキシ) フェニル]— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン— 4—イルオキシ] フェニル}— 3—シクロプロピルウレア 22 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 11 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):565(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.96(6H,t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H,m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H,m), 6.93(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J= 2.2, 8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s), 12.60(1H, brs)

製造例 156-1

1— {2—クロロ— 4— [6— [4— ((2S)— 2—ヒドロキシ— 3—ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] — 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン— 4—イルオキシ] フェニル} — 3—シクロプロピルウレア

製造例 153-7 で合成した 1— {2—クロロ— 4— [6— (4—ヒドロキシフェニル)— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン— 4—イルオキシ] — 2—フェニル} — 3—シクロプロピルウレア 75 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし p—トルエンスルホン酸 (2S)— (+)—グリシジルエステル 91 mg (3 当量)、炭酸カリウム 92 mg (5 当量) を加え、75 °C で 8 時間攪拌した。その後室温に戻して、反応系を桐山濾過して、濾液にジエチルアミン 0.1 ml を加え、70 °C で 8 時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル) に付し、表題化合物 24 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):695(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.86(2H,t, J=8.3Hz), 0.97(6H,t, J=7.0Hz), 2.38-2.60(7H,m), 3.61(2H,t, J=8.3Hz), 3.83-4.11(3H,m), 4.82(1H, brs), 5.59(2H, s), 6.73(1H, s), 7.08(2H,

d, J=8.5Hz), 7.18(1H, d, J=2.7Hz), 7.21(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s),

実施例 1 5 7

1- {2-クロロ-4- [6- [4- ((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]-7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3-シクロプロピルウレア

1- {2-クロロ-4- [6- [4- ((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]-7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3-シクロプロピルウレア 22 mg から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 11 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):565(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.96(6H,t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H,m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H,m), 6.93(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s) 12.60(1H, brs)

製造例 1 5 7-1

1- {2-クロロ-4- [6- [4- ((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]-7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3-シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3-9 と同様の方法により、1- {2-クロロ-4- [6- (4-ヒドロキシフェニル)-7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル} -3-シクロプロピルウレア 127 mg から p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 154 mg、炭酸カリウム 155 mg、ジエチルアミン 0.

1.5 ml を用いて表題化合物 62 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):695(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.86(2H, t, J=8.3Hz), 0.97(6H, t, J=7.0Hz) 2.38 -2.60(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.3Hz), 3.83 -4.11(3H, m), 4.82(1H, brs), 5.60(2H, s), 6.73(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.7Hz), 7.20(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s)

実施例 158

1 - (2-クロロ-4- {6 - [4 - ((2S) - 2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ) フェニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

1 - {2-クロロ-4- [6 - [4 - (2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル} - 3-シクロプロピルウレア 30 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 14 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.62 -1.74(4H, m), 2.40-2.70(7H, m, covered by DMSO peak), 3.88 -4.10(3H, m), 4.92(1H, brs) 6.94(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.4, 8.6Hz), 7.44(1H, d, J=2.4Hz), 7.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s) 12.60(1H, brs)

製造例 158-1

1 - {2-クロロ-4- [6 - [4 - (2S) - 2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

製造例 153-9 と同様の方法により、1 - {2-クロロ-4- [6 - (4-

ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア 81 mg から p - トルエンスルホン酸 (2 S) - (+) - グリシジルエステル 98 mg、炭酸カリウム 99 mg ピロリジン 0.1 ml を用いて表題化合物 30 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):693(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 1.62 -1.72(4H, m), 2.40 -2.68(7H, m, covered by DMSO peak), 3.62(2H, t, J=8.4Hz), 3.90 -4.10(3H, m), 4.92(1H, brs), 5.60(2H, s,), 6.72(1H, s,), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.21(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s)

実施例 159

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジンノプロポキシ) フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジンノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア 70 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 24 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+ 1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.73 -1.87(4H, m), 2.49-2.60(7H, m, covered by DMSO peak), 3.94 -4.19(3H, m), 4.92(1H, brs) 6.94(1H, d, J=1.2Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.15 -7.22(2H, m), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.6Hz), 8.29(1H, s) 12.61(1H, brs)

製造例 159 - 1

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリ

ジノプロポキシ) フェニル]— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3—9 と同様の方法により、1—{2—クロロ—4—[6—(4—ヒドロキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロピルウレア 1 2 8 m g から p—トルエンスルホン酸 (2 R)—(—)—グリシジルエステル 1 5 5 m g、炭酸カリウム 1 5 6 m g ピロリジン 0. 1 3 m l を用いて表題化合物 7 2 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):693(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 1.62-1.72(4H, m), 2.40-2.68(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.10(3H, m), 4.92(1H, brs,), 5.60(2H, s,), 6.72(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=2.4Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 7.45(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.40(1H, s)

実施例 1 6 0

1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]— 7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ} フェニル)—3—シクロプロピルウレア

1—{2—クロロ—4—[6—[4—(2—ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]— 7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロピルウレア 1 7 m g から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 2 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1),

製造例 1 6 0—1

4—[4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—6—イル] フェノール

製造例 153-5 により合成した 4-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-クロロフェニルアミン 255 mg をエタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 100 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 105 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.83(2H, t, J=7.8Hz), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.33(2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 8.35(1H, s), 9.84(1H, brs)

製造例 160-2

2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニルアミン

製造例 160-1 で合成した 4-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール 47 mg をジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし（3-クロロプロピル）ジエチルアミン塩酸塩 56 mg（3.1 当量）、炭酸カリウム 94 mg（7 当量）を加え、80℃で24時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5:1 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 49 mg を得た。

Ms Spectrum(ESI): 596(M+1),

製造例 160-3

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 160-2 により合成した 2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチル

ルアミノプロポキシ)フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]フェニルアミンをジメチルスルホキシド0.6mlに溶かし、シクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル23mgを加え、80℃で1.5時間攪拌した。さらにシクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル75mgを加え100℃で5時間攪拌した後、再び同試薬を70mg加え、終夜攪拌した。室温に戻して水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン5:1混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン—酢酸エチル)に付し、表題化合物18mgを得た。

MS Spectrum(ESI):679(M+1),

実施例 161

1—(4—フルオロフェニル)—3—[4—(6—フェニル—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルスルファニル)チアゾール—5—イルウレア

4—(5—ニトロチアゾール—2—イルスルファニル)—6—フェニル—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジンに鉄粉323mg, エタノール12ml、水2.4mlを加え80℃にて10分間攪拌し室温に戻した後、炭酸カリウム7.5mlを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して310mgの固体を得た。この固体をテトラヒドロフラン10ml、トルエン10ml、アセトニトリル10mlにリフラックス下で溶解し、4—フルオロフェニルイソシアネート0.1mlを加えて、2時間攪拌した。室温に戻して反応系を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して表題化合物33mgを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.71(1H, s), 7.12(2H, m), 7.36–7.52(5H, m), 7.62(1H, s), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.55(1H, s), 9.12(1H, s), 10.24(1H, s), 12.82(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 161-1

6—フェニル—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—チオール

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オール 2.45 g に 5 硫化リン 6.19 g、炭酸水素ナトリウム 6.24 g、ジグリム 25 ml を加え、80℃にて 1 時間攪拌した後、さらに 5-硫化リン 3 g、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え 1 時間攪拌した。その後再び、5 硫化リン 3 g、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え 1 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え 10 分間攪拌し、析出した結晶を濾取して水で洗い、乾燥して表題化合物 2.5 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.05 (1H, d, J=2.1Hz), 7.32 (1H, t, J=7.9Hz), 7.43 (2H, t, J=7.9Hz), 7.88 (2H, d, J=7.9Hz), 8.05 (1H, s), 12.68 (1H, brs), 13.36 (1H, brs)

製造例 161-2

4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-チオールに 2-ブromo-5-ニトロチアゾール 1.06 g、ジメチルホルムアミド 15 ml を加え室温にて 3 時間攪拌した後、ピリジン 0.45 ml を加え終夜攪拌した。水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1.20 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.26 (1H, J=2.4Hz), 7.36-7.54 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=7.8Hz), 8.90 (1H, s), 8.94 (1H, s), 13.11 (1H, brs),

実施例 162

1-[5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-3-チアゾール-2-イルウレア

5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-2-チオフィニルアミン 354 mg に 2-チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 265 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml を加え、80℃にて 2 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて分液抽出し有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して得られた固体をエーテルにて洗浄し表題化合物 170 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.55 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=4.2Hz), 7.05 (1H, d,

J=1.9Hz), 7.26(1H, d, J=4.2Hz), 7.28 -7.50(4H, m), 7.82 -7.90(3H, m), 8.49(1H, s), 10.42(1H, brs), 12.54(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 6 2 - 1

4 - (5 - ニトロ - 2 - チオフィニルスルファニル) - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

製造例 1 6 1 - 1 により合成した 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - チオールに 2 - ブロモ - 5 - ニトロチオフエン 1 . 0 5 g に炭酸カリウム 0 . 9 5 g、ジメチルホルムアミド 1 5 m l を加え室温にて終夜攪拌した後水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1 . 3 0 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.08(1H, s), 7.40 (1H, t, J=8.0Hz), 7.48 (2H, t, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=4.1Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0Hz), 8.16 (1H, d, J=4.1Hz), 8.70(1H, s), 1 2.68(1H, brs)

製造例 1 6 2 - 2

5 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル) - チオフエン - 2 - イルアミン

製造例 1 6 2 - 1 により合成した 4 - (5 - ニトロ - 2 - チオフィニルスルファニル) - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンに鉄粉 5 4 3 m g、塩化アンモニウム 1 . 0 6 g、ジメチルホルムアミド 1 0 m l、エタノール 2 0 m l、水 5 m l を加え 9 0 °C にて 2 間攪拌しテトラヒドロフラン 3 0 m l を加え、室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して 4 3 5 m g の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):325(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.98 (1H, d, J=4.2Hz), 6.24(2H, s), 6.27 (1H, d, J=2.0Hz), 7.00 (1H, d, J=4.2Hz), 7.30 -7.50(3H, m), 7.80 (2H, d, J=7.6Hz), 8.46(1H, s), 12.63(1H, brs)

実施例 1 6 3

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- (4-アミノフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 90 mg をトルエン 3 ml、アセトニトリル 1 ml に 110 °C で溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート 16.6 μ l を加え 1 時間リフラックス下に攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 110 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.31(3H, t, J=7.9 Hz), 4.32(2H, q, J=7.9 Hz), 7.07-7.54(9H, m), 8.42(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 13.03(1H, brs)

中間体は以下の様に合成した。

製造例 163-1

4- (4-ニトロフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

W09702266(A1) に記載の 4-クロロエトキシカルボニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 577 mg に 4-ニトロフェノール 390 mg、炭酸カリウム 703 mg、ジメチルホルムアミド 8.7 ml を加え 120 °C にて 14 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェール 40 mg を加え 1.5 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して得られた固体をエーテルで洗浄して表題化合物 520 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.33 (3H, t, J=7.9 Hz), 4.35(2H, q, J=7.9 Hz), 7.28(1H, s), 7.56-7.64(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 8.46(1H, s), 13.21(1H, brs)

製造例 163-2

4- (4-アミノフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- (4-ニトロフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルに、鉄粉 110 mg、塩化アンモニウム 220 mg、エタノール 10 ml、水 2 ml を加え 80-85 °C にて 2.5 時間攪拌した。室温

に戻した後テトラヒドロフラン 20 ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100 ml、水 50 ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 90 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.31(3H, t, J=7.9 Hz), 4.31(2H, q, J=7.9 Hz), 5.10(2H, s), 6.56-6.62(2H, m), 6.86-9.92(3H, m), 8.40(1H, s), 12.98(1H, brs)

実施例 164

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸

実施例 163 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 75 mg にエタノール 7 ml、水 7 ml、水酸化リチウム 1 水和物 31 mg を加えて 40-45 °C で 24 時間攪拌した後、2 N-HCl にて中和、濃縮乾固して 40 mg の表題化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.83(1H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.19(2H, m), 7.44-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.0Hz), 8.39(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 12.88(1H, br s)

実施例 165

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (3-ジエチルアミノプロピル) アミド

実施例 164 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 12 mg にジメチルホルムアミド 1 ml、トリエチルアミン 47 μl、ジフェニルホスホリルアジド 18.5 μl、1-メチルピペラジン 8.2 μl を加え、室温で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) に付し、表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.18(3H, s), 2.28-2.48(4H, m), 3.58-3.70(4H, m),

6.56(1H, s), 7.06-7.56(8H, m), 8.36(1H, d, J=1.7 Hz), 8.78(1H, s), 8.84(1H, s), 12.67(1H, brs)

実施例 166

4 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (3 - ジエチルアミノプロピル) アミド

製造例 164 で合成した 4 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 12 mg にジメチルホルムアミド 0.8 ml、トリエチルアミン 21 μ l、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 9.5 μ l、4 - (3 - アミノプロピル) モルホリン 6.5 μ l を加え、室温で 2 日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 9 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):534(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.62-1.74(2H, m), 2.20-2.42(6H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.46-3.62(4H, m), 7.06-7.56(9H, m), 8.34(1H, s), 8.84-8.90(2H, m), 12.68(1H, brs)

実施例 167

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - ヒドロキシメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア

実施例 163 で合成した 4 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル 55 mg にテトラヒドロフラン 9 ml を加え、攪拌下、室温でリチウムアルミニウムヒドリド 25 mg を加えて 2 日間攪拌した。その後水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層をセライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 35 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):394(M+1),416(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.55(2H, d, J=6.7 Hz), 5.32(1H, t, J=6.7

Hz), 6.84(1H, s), 7.06-7.55(8H, m), 8.22(1H, s), 8.74(1H, s), 8.76(1H, s), 12.11(1H, brs)

実施例 168

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ヒドロキシメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア 18 mg にクロロホルム 3 ml、二酸化マンガン 50 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトライドロフラン、酢酸エチルを加え、セライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 16 mg を得る。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.82(1H, s), 7.03-7.60(8H, m), 8.46(1H, s), 8.71(1H, s), 8.75(1H, s), 9.86(1H, s), 13.08(1H, brs)

実施例 169

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 168 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトラヒドロフラン 0.5 ml、モルホリン 10 μl、トリアセトキシボロヒドリド 26 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトライドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI): 463(M+1)

実施例 170

1-(4-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-1-ピペラジルメチル)-1-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 168 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトライドロフラン 0.4 ml、1-メチルピペラジン 11 μl、トリ

アセトキシボロヒドリド 23 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトラヒドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI):476(M+1)

実施例 171

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 40 mg をトルエン 4.5 ml、アセトニトリル 4.5 ml に 110°C で溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート(16.6 μ)を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 37 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):440(M+1),462(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.02(1H, s), 7.06-7.52 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 8.77 (1H, s), 8.79(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 171-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 113 mg に 4-ニトロフェノール 123 mg、炭酸カリウム 136 mg、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え 130°C-135°C にて 15 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェール 60 mg、炭酸カリウム 75 mg を加え 6 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 112 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.13(1H, s), 7.37 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.47 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74-8.00(2H, m), 8.30-8.38 (3H, m), 12.82(1H, brs)

製造例 171-24-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 110mg に、鉄粉 110mg、塩化アンモニウム 220mg、エタノール 10ml、水 2ml を加え 80-85℃ にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後、テトラヒドロフラン 20ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100ml、水 50ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 90mg を得た。

MS spectrum(ESI) m/z 303(M + 1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.04(2H, brs) 6.57-6.61(2H, m), 6.84-6.90(3H, m), 7.34 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.45 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.87 (2H, t, J=7.7 Hz), 8.26(1H, s) 12.61(1H, brs)

実施例 1721-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で、4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 36mg に 3-フルオロフェニルイソシアネート (14μ) を反応させて、表題化合物 24mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 440(M+1), 462(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.02(1H, s), 7.08-7.54 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 8.88(1H, s), 9.00(1H, s), 12.68(1H, brs)

実施例 1731-シクロプロピル-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 40mg にシクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル 30mg と、ジメチルスルホキシド 0.5ml を加え、80℃ で 4 時間攪拌した。

室温にした後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 6 m g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.30-0.40(2H, m), 0.55-0.65(2H, m), 2.43-2.57(1H, m, covered by DMSO peak), 6.20(1H, brs), 6.60(2H, d, J=8.90 Hz), 6.83(1H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz), 8.26(1H, d, J=0.4 Hz), 8.92(1H, brs,), 12.60(1H, brs)

実施例 1 7 4

1 - [4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル オキシ) フェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル オキシ) フェニル アミン 5 2 0 m g に 2 - チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 4 9 2 m g を加え、8 0 °C で 4 時間攪拌した。析出した結晶を濾取して酢酸エチル、テトラヒドロフランにて洗浄し、表題化合物 2 7 5 m g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.03(1H, d, J=2.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.0Hz), 7.18-7.50(7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.74 (2H, d, J=8.0Hz), 8.29(1H, s,), 9.10(1H, s,), 12.69(1H, brs)

実施例 1 7 5

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル オキシ) フェニル] ウレア

実施例 1 7 1 と同様の方法で 2 - フルオロ - 4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル オキシ) フェニル アミン 3 6 m g より表題化合物 2 6 m g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.05-7.18 (4H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, t, J=10.4Hz), 8.32(1H, s), 8.55(1H, d, J=1.9Hz), 9.09(1H, s), 12.73(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 7 5 - 1

4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 360 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 328 mg、2, 6-ルチジン 0.22 ml、N-メチルピロリジン 0.9 ml を加え 130℃にて終夜攪拌した後、室温にして水を加え、析出した固体を濾取して水、ジエチルエーテルにて洗浄して、集めた固体を乾燥して表題化合物 112 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.14(1H, s), 7.34-7.44 (2H, m), 7.48 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.5 Hz, 11.8 Hz), 7.89(2H, d, J=7.8 Hz), 8.28(1H, t, J=8.5 Hz), 8.40(1H, d, J=1.3 Hz), 12.87(1H, brs)

製造例 175-2

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

製造例 171-2 と同様の方法で、上記中間体合成法により合成した 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 125 mg から表題化合物 118 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.10(2H, s), 6.78-7.04 (4H, m), 7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47(2H, t, J=7.9 Hz), 7.92(2H, d, J=7.9 Hz), 8.38(1H, s), 12.67(1H, brs)

実施例 176

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 33 mg より表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.78(1H, dt, J=3.3, 9.5Hz), 7.06-7.52 (8H, m), 7.97 (2H, t, J=8.2Hz), 8.11(1H, t, J=9.5Hz), 8.42(1H, s), 8.62(1H, s), 8.62(1H, s), 9.28(1H, s), 12.73(1H, brs)

実施例 177

1-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 42 mg より表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.06-7.16 (3H, m), 7.12-7.44 (3H, m), 7.47 (2H, t, J=8.1Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1Hz), 8.12 (1H, t, J=9.1Hz), 8.32 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.73 (1H, brs)

実施例 178

5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド 30 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml、チオアニソール 0.1 ml に溶かし、50-55℃で攪拌した。その後室温に戻して、飽和重曹水を加え、アルカリ性にして、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して、残渣にテトラヒドロフラン 1 ml と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、5 分間室温で攪拌した。その後、1 規定塩酸で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 468(M+55) ; (M+Na+MeOH)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.18 (3H, t, J=6.7Hz), 3.20-3.50 (2H, m, covered by H₂O peak), 6.67 (1H, d, J=3.5Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=2.2Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.3Hz), 8.16-8.22 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz), 9.80 (1H, brs), 12.45 (1H, brs),

実施例 179

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニル

エトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - インドール-1-カルボン酸エチルアミド 22 mg をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン 1 M 溶液を加え、2 時間リフラックスした。室温に戻して水を加え、析出した結晶を濾取してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 2 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.17(2H, s), 6.40-6.43(1H, m), 6.80(1H, s), 6.93(1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50(8H, m), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(1H, s), 11.19(1H, brs), 12.51(1H, brs),

中間体は以下のように合成した。

製造例 179-1

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 190 mg にジメチルホルムアミド 1.9 ml、5-ヒドロキシインドール 108 mg、炭酸カリウム 112 mg、を加え、135-140℃で4時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン(5:1)混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 90 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆)-0.09(9H, s), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 3.62(2H, t, J=8.4Hz) 5.19(2H, s), 5.59(2H, s), 6.42-6.46(1H, m), 6.65(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 6.97(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.50(8H, m), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 8.37(1H, d, J=1.7Hz), 11.21(1H, brs) .

製造例 179-2

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]イ

インドール-1-カルボン酸エチルアミド

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(81mg)をジメチルホルムアミド1mlに溶かし、水素化ナトリウム(60%ディスパーション)7mgを加え、5分間室温で攪拌した後、エチルカルバミン酸フェニルエステル31mgを加え、さらに2時間攪拌した。その後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物62mgを得た。

MS Spectrum(ESI):634(M+1),688(M+55) ; (M+Na+MeOH)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆)-0.09(9H, s), 0.87(3H, t, J=8.5Hz), 1.20(2H, t, J=6.7Hz), 3.10-3.70(4H, m, covered by H₂O peak), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.67(1H, s), 6.70(1H, d, J=3.8Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.30-7.52(6H, m), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, d, J=3.8 Hz), 8.23(1H, t, J=5.9Hz), 8.29(1H, d, J=9.0Hz), 8.38(1H, s)

実施例 180N-[4-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 25mg、ヨードメタン 13mg、炭酸カリウム 26mg、ジメチルホルムアミド 5ml を 70°C で 20 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し目的物 3mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.13-1.19(2H, m), 1.28-1.35(2H, m), 2.03-2.11(1H, m), 3.95(3H, s), 6.43(1H, d, J=5.6Hz), 6.95-7.04(4H, m), 7.26-7.35(4H, m), 8.19(1H, d, J=5.6Hz).

実施例 181

N – [4 – (2 – ブチルアミノピリジン – 4 – イル) オキシフェニル] – N' – (4 – フルオロフェニル) ウレア

4 – (4 – アミノフェノキシ) – 2 – ブチルアミノピリジン 54mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 34.5mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温下 2.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチル – ヘキサンより固体化し、目的物 15mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.30 (2H, tq, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 1.44 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 3.16 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.80 (1H, d, J= 2.0Hz), 6.09 (1H, ddd, J= 5.0Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 6.45 (1H, dd, J= 5.0Hz, 5.0Hz), 7.03-7.18 (4H, m), 7.43-7.55 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J= 5.0Hz, 2.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 181-1

4 – (4 – アミノフェノキシ) – 2 – ブチルアミノピリジン

4 – (4 – アミノフェノキシ) – 2 – ブチルアミノピリジン 80mg をテトラヒドロフラン 8ml に溶解し、室温攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 67mg を加え、70°Cで 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し目的物 54mg を褐色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.40 (2H, tq, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 1.56 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 3.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.82 (1H, d, J= 2.0Hz), 6.14 (1H, dd, J= 6.0Hz, 2.0Hz), 6.66-6.74 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.87 (1H, d, J= 6.0Hz).

実施例 182

N – (4 – フルオロフェニル) – N' – { 4 – [(7 – オキソ – 5, 6, 7, 8 –

テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-4-イル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-4-イル) オキシ] アニリン 43mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 28mg、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 2ml を室温下 30 分攪拌した。水を室温下で結晶が析出するまで滴下し、結晶を濾取し目的物 48mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.50 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.24 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.03-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.94 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s), 10.48 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 182-14-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン

公知化合物である tert-ブチル N-(4-クロロ-2-ピリジル) カルバメート 10g、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 16.6ml、テトラヒドロフラン 200ml の溶液を -75°C に冷却し、攪拌下に n-ブチルリチウム (2.6M solution in hexane) 42ml を 30 分間で滴下した。1時間 -75°C で攪拌した後、ヨウ素 28g をテトラヒドロフラン 28ml に溶解した溶液を 30 分間で滴下した。滴下終了後さらに 30 分 -75°C で攪拌した後室温に戻し、重硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに 48% HBr 水 を加え 100°C で 5 分攪拌した。反応溶液に氷水及び 5N 水酸化ナトリウム水を加えて析出してくる固体を濾取した。淡黄色固体 7.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.50 (2H, bs), 6.72 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

製造例 182-23-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン 1.0g、p-ニトロフェノール

1.1g、ジイソプロピルエチルアミン 1.0ml、N-メチル-2-ピロリドン 2ml を 170℃で 17 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチル、ヘキサンを加え固体化した。淡黄色結晶 540mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.22 (1H, d, J = 5.2Hz), 6.37 (2H, brs), 7.19 (2H, d, J = 9.2Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.2Hz), 8.26 (2H, d, J = 9.2Hz).

製造例 182-3

エチル (E) -3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート

3-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン 500mg、エチルアクリレート 0.3ml、パラジウム (II) アセテート 30mg、トリブチルアミン 0.66ml、ジメチルホルムアルデヒド 5ml を 130℃ で 20 分攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 330mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (3H, t, J = 7.2Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.01 (2H, s), 6.18 (1H, d, J = 6.0Hz), 6.57 (1H, d, J = 16Hz), 7.12 -7.19 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 16Hz), 7.99 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.24 -8.32 (2H, m).

製造例 182-4

4-[(7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン

エチル (E) -3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート 330mg、パラジウム炭素(10%, 含水)100mg、メタノール 5ml、テトラヒドロフラン 5ml を 1 気圧の水素気流下一晩攪拌した。パラジウ

ム炭素を濾去し、濾液を減圧留去したのち残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール＝5：1）にて精製し目的物 43mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.49 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, dd $J=6.0\text{Hz}$, 2.0 Hz), 6.58 (2H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 6.79 (2H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.89 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 2.0Hz) , 10.38(1H, s).

実施例 1 8 3

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - {4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} ウレア

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - {4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] アニリン 30mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.016ml、ジメチルホルムアミド 6ml を 70°C で原料が消失するまで攪拌した。反応溶液を室温にした後、水を滴下し析出した固体を濾取した。淡褐色固体 22mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.35 (1H, d, 5.6Hz), 6.54 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.05 -7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.14 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.13 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 8 3 - 1

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 350mg、2' - アセトナフトン 50mg、メタノール 80ml を攪拌下に 4 時間光照射し、析出した固体を濾取した。淡黄色固体 156mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.57 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.33 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 12.31(1H, s).

製造例 1 8 3 - 2

4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ

シ] アニリン

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン 156mg、鉄粉 300mg、塩化アンモニウム 600mg、ジメチルホルムアミド 2ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100℃にて 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 4 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 30mg を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.19 (2H, brs), 6.29 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.51 (1H, d, J= 9.6Hz), 6.30 (2H, d, J= 8.0Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.12 (1H, d, J= 9.6Hz), 8.25 (1H, d, J= 5.6Hz), 12.10 (1H, s).

実施例 184エチル (E) - 3 - [2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 4 - (4 - [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 200mg、シクロプロパンカルボニルクロリド 58mg、トリエチルアミン 0.1ml、テトラヒドロフラン 4ml、ジメチルホルムアミド 1ml を室温下 20 分攪拌した。水少量を滴下し析出した固体を濾取した。微黄色固体 130mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.74 (4H, m), 1.21 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.88 -1.95 (1H, m), 4.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 6.53 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.90 (1H, d, J= 16Hz), 7.07-7.19 (4H, m), 7.40 -7.48 (3H, m), 7.55 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.21 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.61 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 184 - 1エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 350mg、鉄粉 700mg、塩化アンモニウム 1.4g、ジメチ

ルホルムアミド 7ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100℃で 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.68 (2H, b rs), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.87 (2H, bs), 6.02 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

製造例 184-2

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 230mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.11ml、テトラヒドロフラン 6ml を室温で 30 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し白色固体 200mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.41 (2H, b rs), 6.62 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.04 - 7.14 (4H, m), 7.40 - 7.53 (4H, m), 7.72 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 185

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン 90mg を酢酸エチルに室温下溶解し、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.05ml を滴下した。析出してくる白色結晶を濾取し目的物 65mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 6.21 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.08 - 7.18 (4H, m), 7.34 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.43 - 7.56 (4H, m), 8.06 (1H, d,

J= 5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.76 (1H, s), 11.72 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 185-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ヨード-2-ピリジンアミン 1.5g、(トリメチルシリル) アセチレン 1.5ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 480mg、ヨウ化第一銅 80 mg、ジメチルホルムアミド 3ml、トリエチルアミン 3ml を 100℃で 35 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ、微褐色粉末の目的物 560mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.30 (9H, s), 6.60 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.67 (2H, b rs), 7.47 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.24 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.52 (2H, d, J= 8.0Hz).

製造例 185-2

4-(4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン 560mg、ヨウ化第一銅 680mg、ジメチルホルムアミド 5ml を環流下 25 分攪拌した。不溶物を濾去した後、反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン：酢酸エチル=2:1ついで1:1)を行った。溶媒を減圧留去し淡黄色固体 84mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.14 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.78 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.28 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.43 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.21 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.27 (2H, d, J= 9.2Hz), 11.92 (1H, b rs).

製造例 185-3

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)アニリン

4-(4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 84mg、鉄粉 160mg、塩化アンモニウム 320ml、ジメチルホルムアミド 4ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100°C で 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 6.41 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.00 (1H, brs).

実施例 186N-1-シクロプロピルカルボニル-N-1-[3-(1-エチニル)-4-(4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N-(4-{[2-アミノ-3-(1-エチニル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液に室温攪拌下でシクロプロパンカルボニルクロリド 57mg を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(酢酸エチル)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さにメタノールと水を加え固体化させ、白色粉末の目的物 15mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.97-1.03 (8H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 4.75 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.08-7.20 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 186-13-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)

－１－エチニル〕－２－ピリジンアミン 560mg、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M solution in tetrahydrofuran) 1ml、テトラヒドロフラン 2ml を室温で 10 分攪拌した。塩化アンモニウム水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで十分洗い、酢酸エチルを減圧留去し目的物 400mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.52 (1H, s), 6.23 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.46 (2H, b rs), 7.24 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

製造例 186-2

4-(4-アミノフェノキシ)-3-(1-エチニル)-2-ピリジンアミン
3-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン 400mg、鉄粉 800mg、塩化アンモニウム 1.6g、ジメチルホルムアミド 3ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100°C で 30 分攪拌した。セライト濾過し濾液に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 260mg を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.63 (1H, s), 3.64 (2H, b rs), 5.12 (2H, b rs), 5.95 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.69 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 6.91 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.81 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

製造例 186-3

N-(4-{[2-アミノ-3-(1-エチニル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-3-(1-エチニル)-2-ピリジンアミン 260mg、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.13ml、テトラヒドロフラン 5ml を室温下 20 時間攪拌した。反応溶液に水を加えテトラヒドロフランを留去し、ついで少量の酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した。淡褐色固体 200mg を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.53 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.22 (2H, b rs), 7.00-7.15 (4H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s).

実施例 187

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドール 260mg、水素化ナトリウム (60% in oil) 53mg、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液に室温攪拌下でフェニル N-シクロプロピルカルバメート 120mg を加えた。10 分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 30 : 1) で精製を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチルに溶解し 1 N 水酸化ナトリウム水で 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して目的物 20mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.24-1.34 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.17 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.28 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.47 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.62(1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.25 -8.30 (2H, m), 10.40 (1H, s).

実施例 188

N 1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例 188 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.88 (2H, t, J= 10.4Hz), 2.17 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.28 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.56-2.55 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55 (1H, q, J= 4.8Hz), 3.61 (1H, q, J= 4.8Hz), 4.48

(1H, d, J= 4.0Hz), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.62 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.44 -8.49 (1H, m), 10.41 (1H, s).

実施例 189

N 1-フェニル-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニルイソシアネートを用いて実施例 187と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.18 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.29 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.56 -2.66 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.48 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.10 -7.16 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 -7.67 (3H, m), 8.10-8.15 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s).

実施例 190

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドールを用いて実施例 188と同様にして得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.75 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 4.57 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.68 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27-8.82 (2H, m), 9.85 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 190-1

5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピ

リジル) オキシ] インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液中に室温攪拌下にブromoアセチルクロリド 2.14g を加えた。30分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、緑褐色油状物 900mg を得た。得られた油状物 900mg を4-ヒドロキシピペリジン 640mg、炭酸カリウム 1.2g、ジメチルホルムアミド 20ml とともに 70°C で 35 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 3 回、食塩水で 1 回洗浄し次いでシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い出し、溶媒を減圧留去し目的物 530mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.47 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.21 (2H, t, J= 10.00Hz), 2.64-2.74 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 4.57 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 9.81 (1H, s), 11.25 (1H, s).

実施例 191

N 1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル) オキシ] インドールフェニル とN-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例 187と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.21 (2H, t, J= 10.0Hz), 2.65-2.72 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.50 (1H, m), 3.55 (1H, q, J= 4.8Hz), 3.62 (1H, q, J= 4.8Hz), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.56 (1H, d, J= 4.4Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.06 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.40 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60

(1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.30 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.47 (1H, t, J= 4.8Hz), 9.85 (1H, s).

実施例 192

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピオニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピオニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ] インドールを用いて実施例 187と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.64 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.29-1.91 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.51 (1H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 192-1

5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピオニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ] インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 80ml の溶液中に氷冷攪拌下に 3-ブロモプロピオニルクロリド 1.4ml を加えた。10 分攪拌した後室温で 10 分攪拌し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、微黄色油状物 1.7g を得た。得られた油状物のうち 900mg を 4-ヒドロキシピペリジン 470mg、炭酸カリウム 880mg、ジメチルホルムアミド 10ml とともに 70℃で 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充

填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製を行った。溶媒を減圧留去して目的物 170mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.29-1.42 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.00 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.37-2.55 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.74 (1H, s), 11.22 (1H, s).

実施例 193

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - ({2 - [(4-ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4-ピリジル} オキシ) - 1 H - 1-インドールカルボキサミド

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2 - {(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルボニル} アミノ) - 4-ピリジル) オキシ] - 1 H - 1-インドールカルボキサミド 160mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 10 分攪拌した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を 1 回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末 86mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60-1.73 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.55 (1H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 3.62 (1H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 4.52 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 10.59 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 193-1

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2 - {(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルボニル} アミノ) - 4-ピリジル) オキシ] - 1 H

－1－インドールカルボキサミド

N 1－(2－フルオロエチル)－5－[(2－アミノ－4－ピリジル) オキシ]－1 H－1－インドールカルボキサミド 500mg、1－tert－ブチルオキシカルボニルピペリジン－4－カルボン酸 440mg、ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (B o p R e a g e n t) 840mg、トリエチルアミン 0.44ml、ジメチルホルムアミド 10ml を室温で 17 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)を行った。溶媒を減圧留去し目的物 160mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28-1.40 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.64-1.72 (2H, m), 2.54-2.80 (3H, m), 3.55 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.61 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.86-3.96 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J= 5.2Hz), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.48 (1H, t, J= 5.2Hz), 10.49 (1H, s).

実施例 194N 1－(2－フルオロエチル)－5－[(2－{(1－メチル－4－ピペリジル)カルボニル}アミノ)－4－ピリジル)オキシ]－1 H－1－インドールカルボキサミド

N 1－シクロプロピル－5－({2－[(4－ピペリジルカルボニル)アミノ]－4－ピリジル}オキシ)－1 H－1－インドールカルボキサミド 70mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.1ml、酢酸 20mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温で 5 分攪拌し、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 70mg を加えさらに 10 分攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。NH type シリカゲルをグラスフィルターにしき抽出液を通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い酢酸エチル層を合わせて減圧留去し無色粉末 40mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.73-1.83 (2H,

m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.56 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.62 (1H, q, J= 5.2Hz), 4.52 (1H, t, J= 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J= 5.2Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.48 (1H, t, J= 5.2Hz), 10.41 (1H, s).

実施例 195

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(4-ピペリジルカルボニル) アミノ]-4-ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルボニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 193 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.66 (2H, m), 0.67-0.75 (2H, m), 1.30-1.43 (2H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.92 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, s), 10.36 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 195-1

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルボニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 193-1 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 1.28-1.42 (11H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.55-2.82 (4H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.64-6.68 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, s), 8.29

(1H, d, J= 8.8Hz), 10.48 (1H, s).

実施例 196

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[(1メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(4-ピペリジルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 194 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.43-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.80 (3H, m), 6.62-6.70 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27-8.83 (2H, m), 10.41 (1H, s).

実施例 197

N 1-フェニル-5-[(2-{[(1メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-フェニル-5-({2-[(4-ピペリジルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例 194 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.44 (1H, s), 2.69-2.76 (2H, s), 6.66-6.70 (1H, m), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s).

中間体以下のようにして得た。

製造例 197-1

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール 3.0g を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)28mg を加え 5 分攪拌した後、フェニルイソシアネート 1.6g を加え 20 分攪拌した。水を加

え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。3.4gの無色粉末を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 5.77 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.36 -7.43 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.08 (1H, s).

製造例 197-2

tert-ブチル 4- {[(4- {[1- (アニリノカルボニル) - 1H-5-インドリル] オキシ} - 2-ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1-ピペリジンカルボキシレート

N 1-フェニル-5- [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 193-1と同様にして目的物を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.38-1.41 (11H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.52-2.75 (3H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.68 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.38 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.10 (1H, s), 10.50 (1H, s).

製造例 197-3

N 1-フェニル-5- ({ 2- [(4-ピペリジンカルボニル) アミノ] - 4-ピリジル} オキシ) - 1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4- {[(4- {[1- (アニリノカルボニル) - 1H-5-インドリル] オキシ} - 2-ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 193と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.32-1.43 (2H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 2.37-2.53 (3H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 6.67 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.38 (2H,

dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, 2.4Hz), 7.62 -7.67 (3H, m), 8.13 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, bs), 10.40 (1H, s).

実施例 198

N 1-フェニル-5- {[2- ({(1-シクロプロピルメチル)-4-ピペリジ
ル}カルボニル} アミノ)-4-ピリジル} オキシ}-1H-1-インドールカル
ボキサミド

N 1-フェニル-5- ({2- [(4-ピペリジルカルボニル) アミノ]-4-
ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドとシクロプロパンカル
ボキシアルデヒドを用いて、実施例 194 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.00-0.06 (2H, m), 0.39-0.45 (2H, m), 0.72-0.82 (1H, m), 1.46-1.59 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10 (2H, d, J= 6.0Hz), 2.33-2.43 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.76 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.12 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.40 (1H, s).

実施例 199

N 4- (4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ]-3-クロロフェノキシ}
-2-ピリジル)-1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4- {(4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ]-3-クロ
ロフェノキシ}-2-ピリジル) アミノ}カルボニル}-1-ピペリジンカルボ
キシレート 120mg をトリフルオロ酢酸 5ml に溶かし室温で 5 分攪拌した。重曹水
と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄
し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去した。残さにテ
トラヒドロフラン 5ml、酢酸 26mg、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド
92mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.5ml を加え室温で 10 分攪拌した。反
応溶液に重曹水と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液
を食塩水で洗浄し、ついで NH type シリカゲルを敷いたガラスフィルターに通し
た。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い、酢酸エチル層を合わせて減圧留去し、

残さを酢酸エチルとヘキサンより固体化させ無色粉末 80mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 6.68 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.98 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.29 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.49 (1H, s).

製造例 199-1

t-ブチル 4-([4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル] アミノ) カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン 600mg、1-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 700mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (Bop Reagent) 1.4g、トリエチルアミン 0.71ml、ジメチルホルムアミド 10ml を 60°C で 3.5 時間ついで室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。660mg の赤褐色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.56-2.76 (3H, m), 3.88-4.03 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.48 (1H, s).

製造例 199-2

t-ブチル 4-([(4-{3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル) アミノ]フェノキシ}-2-ピリジル) アミノ] カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

t-ブチル 4-([4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル] アミノ) カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート 660mg、ピリジ

ン 0.14ml、テトラヒドロフラン 10ml の溶液中に室温攪拌下でフェニルクロロホルレート 0.21ml を加え 13 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）にて精製した。500mg の無色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.78 (1H, bs), 10.58 (1H, s).

製造例 199-3

t-ブチル 4-[(4-{4-[(アニリノカルボニル) アミノ]-3-クロロフェノキシ}-2-ピリジル) アミノ]カルボニル}-1-ピペリジincarボキシレート

t-ブチル 4-[(4-{3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル) アミノ]フェノキシ}-2-ピリジル) アミノ]カルボニル}-1-ピペリジincarボキシレート 250mg、アニリン 84mg、ジメチルホルウアミド 3ml を 130℃で 70 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）した。溶媒を減圧留去し無色油状物 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.28-1.45 (11H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.57-2.80 (3H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 6.69 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.93 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

実施例 200

N 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4 - ({ [4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ } カルボニル) - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.48 (2H, brs), 0.60-0.70 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.11(3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.46 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 200-1

t-ブチル 4 - ({ [4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ } カルボニル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート

製造例 199-2 で合成した原料に対しシクロプロピルアミンを用いて製造例 199-3 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 1.30-1.44 (11H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.50-2.80 (4H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.54 (1H, s).

実施例 201

N 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 4 - ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4 - { [4 - (3 - クロロ - 4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ } カルボニル - 1 - ピペリジンカルボキシレート 320mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 5 分攪拌

した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を1回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末240mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.36-1.48 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.39-2.58 (3H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 6.67 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.44-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.15 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.44 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 201-1

t-ブチル 4- {[4-(3-クロロ-4- {[4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) -2-ピリジル] アミノ} カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート

製造例 199-2 で合成した原料に対しパラ-フルオロアニリンを用いて製造例 199-3 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32-1.46 (11H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 2.56-2.78 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.69 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.43-7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.55 (1H, s).

実施例 202

N4-[4-(3-クロロ-4- {[4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) -2-ピリジル] -1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

N4-[4-(3-クロロ-4- {[4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-4-ピペリジンカルボキサミド を用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.48-1.60 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.33-2.43 (1H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 6.68 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.44-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.16-8.23 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.47 (1H,

s).

実施例 203

N 1 - (4 - { 4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) - 2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) アセトアミド

tert-ブチル 4 - { 2 - [(4 - { 4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペリジんカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.24 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.63-2.72 (2H, m), 6.66 (1H, d, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.97 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.14 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.47 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.68 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.40 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.48 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 203-1

tert-ブチル 4 - (2 - {[4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペリジんカルボキシレート

2 - アミノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン 1.0g、Bop reagent 1.9g、トリエチルアミン 1.2ml、2 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジル] 酢酸 1.0g ジメチルホルムアミド 10ml を 60°C で 2 時間ついで室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製した。淡褐色油状物 570mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95-1.07 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53-1.62 (2H, m), 1.30-1.43 (1H, m), 2.25 (2H, d, J= 7.2Hz), 2.55-2.75 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.07

(1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.11 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.43 (1H, s).

製造例 203-2

tert-ブチル 4- {2- [(4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4- (2- {[4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2-ピリジル] アミノ} -2-オキソエチル) -1-ピペリジンカルボキシレート 570mg、ピリジン 110mg、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液に、室温攪拌下、フェニルクロロホルメート 210mg を滴下し 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル= 1：1 ついで酢酸エチル）を行った。tert-ブチル 4- {2- [(4- {3-クロロ-4- [(フェノキシカルカルボニル) アミノ] フェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレートの淡黄色油状物 440mg を得た。この油状物にアニリン 71mg、ジメチルホルムアミド 5ml を加え 130℃で 15 分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 180mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94-1.06 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53 -1.61 (2H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.27 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.55 -2.75 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.98 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.45 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.67 (1H, s), 8.17 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.21 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.36 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.50 (1H, s).

実施例 204

N1-フェニル-5- [(2- {[2- (1-メチル-4-ピペリジル) アセチル]

アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4-{2-[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-1H-5-インドリル] オキシ}-2-ピリジル) アミノ]-2-オキシエチル}-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08-1.20 (2H, m), 1.48-1.66 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.22 (2H, d, J= 7.2Hz), 2.62-2.69 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.43 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 204-1

tert-ブチル 4-{2-[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-1H-5-インドリル] オキシ}-2-ピリジル) アミノ]-2-オキシエチル}-1-ピペリジンカルボキシレート

N1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 500mg、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル] 酢酸 350mg、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 640mg、トリエチルアミン 0.4ml、ジメチルホルムアミド 5ml を 60°C で 1 時間ついで室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 1 ついで酢酸エチル) を行った。無色油状物 220mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92-1.08 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.50-1.62 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.24 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.55-2.77 (2H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.44 (1H, s).

実施例 205

N 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(1-メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4-[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1H-5-インドリル]オキシ}-2-ピリジル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボキシレート 260mg をトリフルオロ酢酸 5ml にとかし、室温で 5 分攪拌した。重曹水、5 N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し N 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドの微黄色固体 200mg を得た。この固体にホルムアルデヒド (37% in water) 0.5ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 170mg、酢酸 50mg、テトラヒドロフラン 5ml を加え室温で 10 分攪拌した。重曹水、5 N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で 1 回洗浄した。こうして得られた酢酸エチル溶液を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し微黄色油状物 210mg を得た。この油状物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から固体化させ 90mg の粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.14 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.22 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.33 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.45 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 205-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドール 1.0g、N-クロロスクシンイミド 650mg、イソプロパノール 20ml を 80°C で 25 分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液を NH type シリカ

ゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し赤褐色油状物 1.3g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.73 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.82 (2H, s), 6.13 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 11.48 (1H, s).

製造例 205-2

N1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール 1.3g、水素化ナトリウム 180mg、ジメチルホルムアミド 15ml の溶液に室温下にフェニルイソシアネートを滴下し、20分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液にシリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）を行った。淡赤色油状物 380mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.79 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.89 (2H, s), 6.16 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.12-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.35-7.42 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 10.09 (1H, s).

製造例 205-3

tert-ブチル 4-{[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1H-5-インドリル]オキシ}-2-ピリジル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボキシレート

N1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 204-1 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30-1.43 (11H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd,

$J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.22 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), $7.32-7.42$ (3H, m), $7.60-7.67$ (3H, m), 8.17 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.53 (1H, s).

実施例 206

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(4-クロロブチリルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア 56mg、炭酸カリウム 46mg、ジメチルホルムアミド 2ml を 150°C で 15 分攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い、有機層を減圧留去した。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体化を濾取した。微褐色粉末 21mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (δ ppm): 1.98 (2H, tt, $J=7.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 2.50 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m), 7.45 (2H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 5.2Hz), 7.52 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 206-1

4-{[2-(4-クロロブチリルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}アニリン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 300mg、4-クロロブチリルクロリド 0.18ml、トリエチルアミン 0.77ml、ジメチルホルムアミド 1ml、テトラヒドロフラン 1ml を室温で 10 分攪拌し、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 ついで 2:1 ついで 1:1) した。溶媒を減圧留去し得られた残さ 150mg に鉄粉 300mg、塩化アンモニウム 600mg、DMF 2ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100°C にて 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 110mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.95 (2H, tt, $J=6.8\text{Hz}$, 6.8Hz), 2.48 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.10 (2H, brs), 6.55 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 1.2Hz), 6.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

製造例 206-2

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(4-クロロブチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア

4-{[2-(4-クロロブチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}アニリン 100mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.037ml、テトラヒドロフラン 3ml を室温で 25 分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=1：1 ついで酢酸エチル ついで酢酸エチル：メタノール=10：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 56mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.95 (2H, tt, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 2.46 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.04 -7.16 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.52 (1H, brs).

実施例 207

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシアニリン 130mg、フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート 110mg、ジメチルスルホキシド 3ml を 80°C で 30 分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した。130mg の淡褐色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.68 (1H, m), 1.80 -1.93 (1H, m), 1.95 -2.10 (2H, m),

2.05-2.18 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 6.64 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.06 -7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d, J= 1.6Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 9.15 (1H, brs), 10.29 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 207-1

N1-シクロブタンカルボニル-N1-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロブタンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1.0g、シクロブチリルクロリド 1.1g、トリエチルアミン 1.9ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 40 分攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出した後、抽出溶液を減圧留去し残さを NH type シリカゲルを充填したカラム（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製した。こうして得られたものをさらにシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 3：1）で精製した。最初に溶出されてきたものが目的物であった。無色油状物 720mg が得られた。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62-1.96 (8H, m), 2.10 -2.23 (4H, m), 3.35 -3.45 (2H, m), 7.20 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (2H, d, J= 9.2Hz), 8.33 (2H, d, J= 9.2Hz), 8.49 (1H, d, J= 5.6Hz).

2 番目に溶出されてきたのは 2-シクロブタンカルボニルアミノ-(4-ニトロフェノキシ)ピリジンであった。白色結晶 560mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66-1.80 (1H, m), 1.80 -1.94 (1H, m), 1.98 -2.20 (4H, m), 3.26 -3.36 (1H, m), 6.83 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.38 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.81 (1H, s), 8.27 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.31 (2H, d, J= 9.2Hz).

製造例 207-2

4-(4-アミノフェノキシ)-2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン

N1-シクロブタンカルボニル-N1-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロブタンカルボキサミド 720mg、鉄粉 1.4g、塩化アンモニウム 2.4g、ジメチルホルムアミド 52ml、エタノール 2ml、水 1ml を 100℃にて 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶

媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体を濾取した。130mg の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68-1.80 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.96-2.19 (4H, m), 3.23-3.34 (1H, m), 5.10 (2H, brs), 6.55 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.22 (1H, brs).

実施例 208

N1-[4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-3-クロロフェノキシ]-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 2.6g、シクロプロパンカルボニルクロリド 2.3g、トリエチルアミン 4.6ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し褐色油状物 3.69g を得た。こうして得た油状物のうち 900mg をトリエチルアミン 0.37ml、テトラヒドロフラン 10ml とともに攪拌下、室温でフェニルクロロホルメイト 0.3ml を滴下した。15 分攪拌した後シクロプロピルアミン 1ml を加えさらに 22 時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。目的物の褐色固体 38mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.40-0.52 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.70-0.85 (4H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 6.67 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.11 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.84 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 208-1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン

公知化合物である 2-アミノ-4-クロロピリジン 5.0g、4-アミノ-3-ク

クロロフェノール 11g、水素化ナトリウム(60% in oil) 3.1g、ジメチルスルホキシド 80ml を 160℃で 9.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で 5 回洗浄した。抽出溶液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い出し、酢酸エチル層を合わせて溶媒を減圧留去した。濃紫色固体 5.1g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.32 (2H, s), 5.72 (1H, s), 5.86 (2H, bs), 6.07 (1H, d, J= 6.4Hz), 6.83 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, d, J= 6.4Hz).

実施例 209

N 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

N 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - N 1 - シクロプロピルカルボニル - 1 - シクロプロパンカルボキサミド 67mg、ピリジン 52mg、ジメチルホルムアミド 5ml を 0℃に冷却しフェニルクロロホルメイト 54mg を加えた。40 分後にシクロプロパンカルボニルクロリド 80mg を加え 60℃で 20 分攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。残さにメタノールを加え目的物 11mg を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.40 (2H, brs), 0.65 (2H, m), 0.72 (4H, brs), 1.90 (1H, brs), 2.55 (1H, brs), 7.11 (1H, d, J= 9.2Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42 (1H, s), 10.94 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 209-1

2 - アミノ - 3 - ブロモ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン

2 - アミノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン 1.0g、N - ブロモスクシンイミド 0.78g、イソプロパノール 10ml を環流下 15 分攪拌した。

室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物 400mg を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.39 (2H, brs), 5.68 (1H, s), 6.06 (2H, brs), 6.85 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, s).

製造例 209-2

N1-[5-ブromo-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジ]
ル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-3-ブromo-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 400mg、トリエチルアミン 0.53ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液中に攪拌下室温でシクロプロパンカルボニルクロリド 260mg を加えた。40 分後にシリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物 67mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.66-1.00 (8H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 5.45 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, s).

実施例 210

N1-[4-(3,5-ジクロロ-4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]
アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N1-[4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)-2-ピリジル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド 96mg、ピリジン 0.076ml、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液中に室温下でフェニルクロロフォルメート 110mg を加えた。30 分攪拌した後シクロプロピルアミン 0.5ml を加え 70°C で 10 分加温した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。残さにメタノールを加え固体化させ目的物 4.8mg を淡褐色固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.42 (2H, s), 0.57 -0.66 (2H, m), 0.70 -0.83 (4H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.43 -2.53 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.39 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.89 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 0 - 1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 700mg、N-クロロスクシンイミド 0.44g、イソプロパノール 10ml を 80°C で 1 時間攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。褐色油状物 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.47 (2H, brs), 5.73 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.90 (2H, brs), 6.09 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.13 (2H, s), 7.75 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

製造例 2 1 0 - 2

N 1 - [4-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェノキシ)-2-ピリジル] - N 1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェノキシ)ピリジン 120mg、トリエチルアミン 0.19ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液中に室温攪拌下、シクロプロパンカルボニルクロリド 93mg を加えた。20 分後、シリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。褐色油状物 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.82 -0.98 (8H, m), 1.86 -1.96 (2H, m), 5.55 (2H, brs), 6.95 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, s), 8.38 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 2 1 1

N 1-シクロプロピル-5-({2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 100mg、トリエチルアミン 49mg を溶解したテトラヒドロフラン溶液に 0℃にてシクロプロパンカルボニルクロリド 51mg を加えた。20 分攪拌した後、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。残さに水を加え目的物の白色固体 19mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 0.83-0.96 (6H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.91 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.98 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.41 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.26 -8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d, J= 5.6Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 1-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール

2-アミノ-4-クロロピリジン 2.0g、5-ヒドロキシインドール 4.1g、水素化ナトリウム (60% in oil) 1.25g、ジメチルスルホキシド 20ml を 160℃で 9.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）で精製した。溶媒を減圧留去し残さに少量の酢酸エチルを加えて固体を濾取した。淡褐色固体 490mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.72 (1H, d, J= 2.0Hz), 5.78 (2H, b rs), 6.10 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.41 (1H, d, J= 2.0Hz), 6.82 (1H, d, J= 8.4Hz), 7.25 (1H, s), 7.36-7.7.44 (2H, m), 7.73 (1H, d, J= 5.6Hz), 11.15 (1H, s).

製造例 2 1 1-2

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール 150mg を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)28mg を加え 5 分攪拌した後、0°C に冷却しフェニル N-シクロプロピルカルバメート 124mg を加え 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 3 回、塩化アンモニウム水で 1 回洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）にて精製した。2.4g の無色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 5.74 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.83 (2H, brs), 6.12 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.01 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.84 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d, J= 9.2Hz).

実施例 2 1 2

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-({2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド 190mg、塩化アンモニウム 660mg、ジメチルホルムアミド 5ml、水 5ml、エタノール 5ml を 100°C で 1 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、水で 6 回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後溶媒を減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え固体化させ濾取した。白色粉末 66mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.66-0.78 (6H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 7.04 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.28 (1H, s), 10.55 (1H, s).

実施例 2 1 3

N 1-シクロプロピル-5-{[2-(2,5-ジオキサテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}-1H-1-インドールカルボキサミド

(実施例 2 1 3 - A)

N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (ジアセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3 - B)

N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3 - C)

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 830mg、無水コハク酸 270mg、トルエン 30ml を 30 分環流した。この反応溶液に無水酢酸 50ml、酢酸ナトリウム 82mg を加え 80℃で 15 分攪拌した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。2 番目に溶出されてきたものが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (2 , 5 - ジオキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。無色粉末 4 4 0 m g を得た。

(実施例 2 1 3 - A)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70 -0.75 (2H, m), 2.70 -2.80 (1H, m), 2.71 (4H, s), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.76 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz) , 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.29 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42 (1H, d, J= 5.6Hz).

1 番目に溶出されてきたものが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (ジアセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 、と N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドの混合物であった。この混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) にて精製した。最初に溶出されてきたのが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (ジアセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。白色粉末 4 5 m g を得た。

(実施例 2 1 3 - B)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70 -0.75 (2H, m), 2.13 (6H, s),

2.74-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.96 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.38 (1H, d, J= 5.6Hz).

2 番目に溶出されたのが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。酢酸エチル、ヘキサンより固体化し、28mgを得た。

(実施例 2 1 3 - C)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.72-2.80 (1H, m), 6.62 (1H, d, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.47 (1H, s).

実施例 2 1 4

N 1 - シクロプロピル - 5 - {[2 - ({[2 - クロロエチルアミノ] カルボニル) アミノ} - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 400mg、2 - クロロエチルイソシナネート 150mg、テトラヒドロフラン 5ml を 80°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻しシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。280mg の無色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, J= 6.0Hz), 3.61 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.52 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.85 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.35 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.04 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

実施例 2 1 5

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - ({ 2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 4 - ピリジル} オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 400mg、トリエチルアミン 0.53ml を溶解したテトラヒドロフラン溶液に室温にてシクロプロパンカルボニルクロリド 330mg を加えた。15 分攪拌した後、水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ついでシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し 490mg の油状物を得た。この残さに塩化アンモニウム 1.5g、ジメチルホルムアミド 10ml、水 10ml、エタノール 10ml を加え、110°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル）を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 180mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.64-0.80 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.69 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.57 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.47 (1H, t, J= 5.6Hz), 10.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 215-1

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - インドール 2.0g、ジメチルホルムアミド 30ml の溶液に室温で、水素化ナトリウム (60% in oil) 360mg を加えた。5 分攪拌した後氷浴につけ冷却下でフェニル N - (2 - フルオロエチル) カルバメート 1.8g を加えた。室温に戻し 30 分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル層を重曹水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し微褐色粉末 1.93g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.52-3.64 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 4.8 Hz), 4.64

(1H, t, J= 4.8Hz), 5.75 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.82 (2H, b rs), 6.12 (1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.33 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.76 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.92 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.44 (1H, t, J= 5.2Hz).

実施例 2 1 6

N 1 - シクロプロピル - 5 - (4 - { [2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド
 5 - (4 - { [2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドール 130mg を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)19mg を加え、ついでフェニル N - シクロプロピルカルバメート 82mg を加えた。10 分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 2 5 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.97 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.47 (2H, t, J= 6.4Hz), 2.73 -2.80 (1H, m), 3.94 (2H, t, J= 6.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.71 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.81 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.22 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, b rs), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 6 - 1

5 - (4 - { [2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドール

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 1.0g、トリエチルアミン 1.1ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液に室温で 4 - ブロモブチリル クロリド 0.8ml を加えた。20

分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。こうして得られた油状物に 4-ヒドロキシピペリジン 950mg、炭酸カリ 1.7g、ジメチルホルムアミド 10ml を加え 70°C で 20 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。最初に溶出されてくるのが目的物であった。白色固体 130mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.97 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.46 (2H, t, J= 6.4Hz), 3.93 (2H, t, J= 6.4Hz), 6.42 (1H, s), 6.66 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.85 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.29 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 5.6Hz), 11.05 (1H, s).

2 番目に溶出されてきたのが 5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドールであった。淡褐色油状物として 520mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.25-1.35 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.28 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.57-2.67 (2H, m), 3.15 (1, d, J= 3.6Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.48 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.42 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.29 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.09 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.37 (1H, s), 11.23 (1H, s).

実施例 2 1 7

1-(4-[6-シアノー-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリイ
ルオキシ] 2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノー-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩 480mg をジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、炭酸カリウム 350mg、3-クロロプロピルジエチルアミン 204mg を加え、65°C で 7 時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後、酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、溶媒を減圧留去、残査を NH

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、表記化合物 135 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.96(6H, t, J=7.0Hz) 1.93(2H, quint, J=7.0Hz), 2.45-2.53(4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.0Hz), 4.32(2H, t, J=7.0Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=12.3Hz, J'=2.8 Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.60 (1H, s), 8.25(1H, t, J=9.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 8.76-8.78(2H, m), 9.16 (1H, s)

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 1 7 - 1

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

製造例 8 で得られた 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン 6.95 g にトルエン 210 ml とアセトニトリル 20 ml を加え、加熱還流した。ここに 4-フルオロフェニルイソシアネート 2.67 ml を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 7.45 g を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.49 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.4Hz), 7.05-7.57(11H, m), 7.54(1H, s), 8.24 (1H, t, 9.5Hz), 8.63 (1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, s)

製造例 2 1 7 - 2

6-シアノ-4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア 1.7 g とトリフルオロ酢酸 17 ml、チオアニソール 1.7 ml の混合物をオイルバスを用い、20 時間 70 °C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、30 分間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1.15 g 得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.62 (1H, d, J=5.3Hz), 7.18-7.68(7H,

m), 8.24 (1H, t, J=8.5 Hz), 8.70-8.86 (3H, m), 9.20 (1H, s)

実施例 2 1 8

1-(4-[6-シアノー7-(3-モルホリン-4-プロポキシ)-4-キノリルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノー4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 450 mg をジメチルホルムアミド 5 ml、炭酸カリウム 328 mg、4-(3-クロロプロピル)モルホリン 194 mg を用いて実施例 2 1 7 と同様な方法で表記化合物 205 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01(2H, quint, J=6.9Hz), 2.36-2.44(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t, J=4.0Hz), 4.35(2H, t, J=6.9Hz), 6.64(1H, d, J=5.3Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=2.9, 12.3Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.63 (1H, s), 8.25(1H, t, J=8.9Hz), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.20(1H, s)

実施例 2 1 9

1-(4-[6-シアノー7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

6-シアノー4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 179 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 135 mg、3-クロロプロピルジエチルアミン 79 mg を加え、65-75℃で終夜加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表記化合物 60 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J=7.2Hz) 1.92(2H, quint, J=7.2Hz), 2.43-2.55(4H, covered by DMSO peak), 2.60 (2H, t, J=7.2Hz), 4.42(2H, t, J=7.2Hz), 6.62(1H, d, J=5.0Hz), 6.98(1H, t, J=7.2 Hz), 7.12-7.18(1H, m), 7.29(2H, t, J=7.2Hz), 7.40(1H, dd, J=11.9Hz, J'=2.8 Hz), 7.46(2H, d, J=7.2 Hz), 7.59(1H, s), 8.26(1H, t, J=9.0Hz), 8.67(1H, s), 8.72-8.78(2H, m), 9.16 (1H,

s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 1 9 - 1

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

製造例 8 で得られた 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン 1.90 g をトルエン 60 ml とアセトニトリル 30 ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート 0.76 ml を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 1.65 g を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=5.4Hz), 6.95-7.57(12H, m), 7.71(1H, s), 8.27 (1H, t, 9.2Hz), 8.66 (1 H, s), 8.74(1H, d, J=5.4Hz), 8.78 (1H, s), 9.09(1H, s)

製造例 2 1 9 - 2

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア 1.64 g とトリフルオロ酢酸 16 ml、チオアニソール 1.6 ml の混合物をオイルバスを用い 14 時間、65-72℃ で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、30 分間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1.35 g 得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.41 (1H, d, J=5.1Hz), 6.98(1H, t, J=7.1 Hz), 7.11(1H, d, J=7.1Hz), 7.20-7.40(4H, m), 7.45(2H, d, J=7.1Hz), 8.24 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.55(1H, s), 8.57(1H, d, J=5.1 Hz), 8.66(1H, s), 9.10(1H, s),

実施例 2 2 0

1-{4-[6-シアノ-7-(3-モルホリノ-4-プロポキシル)-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル}-3-フェニルウレア

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フェノキシ)

ーキノリンー7ーオールナトリウム塩 505 mg をジメチルホルムアミド 5 ml、炭酸カリウム 380 mg、4-(3-クロロプロピル) モルホリン 195 mg を用いて実施例 217 と同様な方法で表記化合物 301 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99(2H, quint, J=6.8Hz), 2.33-2.52(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t, J=4.2Hz), 4.32(2H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 6.98(1H, t, J=7.2 Hz), 7.12-7.48(6H, m), 7.60(1H, s), 8.26(1H, t, J=8.5Hz), 8.64(1H, d, J=1.5Hz), 8.72-8.78(2H, m), 9.06 (1H, s)

実施例 221

N-[4-(6-シアノー7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノー4-(4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノフェノキシ)キノリンー7ーオールナトリウム塩 100 mg から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 20 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97(2H, quint, J=7.1Hz) 2.18 (6H, s), 2.42 (2H, t, J=7.1Hz), 4.32(2H, t, J=7.1Hz), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 7.05-7.65(9H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s) 8.80 (1H, s). 8.88 (1H, s)

実施例 222

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-フェニルウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (29.7 mg, 0.100 mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1 mg, 0.110 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (30.4

mg, 0.073 mmol, 73 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.00–7.06 (1H, m), 7.28–7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50–7.56 (3H, m), 7.76–7.82 (2H, m), 8.30–8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.56 (1H, s), 10.04 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 2 – 1

2 – クロロ – 6 – ヨードピリジン – 3 – オール

2 – クロロ – 3 – ヒドロキシピリジン (5.00 g, 38.6 mmol)、及びヨウ化ナトリウム (5.79 g, 38.6 mmol) をジメチルホルムアミド (70 ml) 中に溶解させ、氷冷下クロラミン T (10.9 g, 38.6 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応後 2 N – 塩酸水溶液 (19.3 ml, 38.6 mmol) を加えた後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 2) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (9.00 g, 35.2 mmol, 91 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.61 (1H, br s), 7.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

製造例 2 2 2 – 2

4 – (2 – クロロ – 6 – ヨードピリジン – 3 – イルオキシ) – 6, 7 – ジメトキシキノリン

4 – クロロ – 6, 7 – ジメトキシキノリン (2.23 g, 10.0 mmol)、2 – クロロ – 6 – ヨードピリジン – 3 – オール (2.55 g, 22.0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.29 g, 10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、130°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル–テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を

含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.16 g, 4.88 mmol, 49 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.39 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

製造例 2 2 2 - 3

6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン

ベンゾフェノンイミン (1.67 g, 9.21 mmol) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (885 mg, 9.21 mmol) をトルエン (40 ml) 中、窒素気流下、80°Cにて1時間加熱攪拌した後、4-(2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (3.72 g, 8.40 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (86.9 mg, 0.084 mmol) 及び *rac*-2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-ビナフチル (157 mg, 0.252 mmol) を加え、さらに90°Cにて6時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、黄色油状物 (1.98 g) を得た。得られた黄色油状物 (1.98 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、1 N-塩酸水溶液 (5 ml) を加え室温にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液を5 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) で中和した後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (506 mg, 1.53 mmol, 18 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

製造例 2 2 2 - 4

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン

6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (500 mg, 1.51 mmol) をメタノール (20 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) 及びトリエチルアミン (3 ml) の混合溶媒に懸濁し、パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (138 mg, 0.465 mmol, 31 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 2 2 3

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

製造例 2 2 2-4 で得られた 5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (44.5 mg, 0.150 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (22.6 mg, 0.165 mmol) から、実施例 2 2 2 と同様の手法により、表記化合物 (50.9 mg, 117 μmol, 78 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.51-7.57 (3H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.55 (1H, s), 10.09 (1H, s).

実施例 2 2 4

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

製造例 2 2 2 - 4 で得られた 5 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (44.5 mg, 0.150 mmol) 及びチアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニルエステル (39.6 mg, 0.180 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85℃にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (46.7 mg, 0.110 mmol, 74 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.80 - 7.86 (2H, m), 8.36 - 8.39 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.92 (1H, br s), 11.55 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 4 - 1

チアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニルエステル

2 - アミノチアゾール (5.01 g, 50.0 mmol) 及びピリジン (7.91 g, 100 mmol) をジメチルホルムアミド (50 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (8.22 g, 52.5 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (10.6 g, 48.1 mmol, 96%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 6.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.24 - 7.32 (3H, m), 7.40 - 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.4 Hz), 13.19 (1H, s).

実施例 2 2 5

N - (6 - クロロ - 5 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリ

ジン-2-イル)-N'-フェニルウレア

製造例 2 2 2-3 で得られた 6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (33.2 mg, 0.100 mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1 mg, 0.110 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60°C にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (17.5 mg, 0.039 mmol, 39 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96 (6H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.94-8.00 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.29 (1H, br s), 9.75 (1H, br s).

実施例 2 2 6N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-フェニルウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (89.0 mg, 0.280 mmol) 及びフェニルイソシアネート (36.6 mg, 0.307 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 50 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (60.0 mg, 0.137 mmol, 48 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.02 (1H, br s),

10.27 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 6 - 1

6, 7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン

WO 9 7 1 7 3 2 9 に記載の 6, 7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-オン (10.3 g, 50.0 mmol)、五硫化二リン (26.7 g, 60.0 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (26.7 g, 318 mmol) をジグリム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) (100 ml) 中に懸濁させ、80℃にて 2 時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (1000 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (8.19 g, 37.0 mmol, 74%) を黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.11 (1H, s), 12.76 (1H, br s).

製造例 2 2 6 - 2

6, 7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン

6, 7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21 g, 10.0 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (2.29 g, 11.0 mmol) 及び炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz).

製造例 2 2 6 - 3

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-

イルアミン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン (1.39 g, 4.00 mmol)、鉄 (1.12 g, 20.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.18 g, 40.0 mmol) をエタノール (32 ml) - 水 (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 5 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55 %) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 2 2 7

N-(5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (31.8 mg, 0.100 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (15.1 mg, 0.110 mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (29.3 mg, 64.3 mmol, 64 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.45 - 7.51 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.05 (1H, br s), 10.29 (1H, br s).

実施例 2 2 8

N-(5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート

(15.1 mg, 0.110 mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (62.0 mg, 0.136 mmol, 68 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.80 -6.85 (1H, m), 7.17 -7.21 (1H, m), 7.29 -7.36 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.42 -7.48 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.6 Hz), 9.18 (1H, br s), 10.27 (1H, br s).

実施例 2 2 9

N - (3 - シアノフェニル) - N' - (5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) ウレア

5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イルアミン (64 mg, 0.200 mmol) 及び 3 - シアノフェニルイソシアネート (31.7 mg, 0.220 mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (60.0 mg, 0.130 mmol, 65 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.73 -6.77 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.40 (1H, s), 7.44 -7.48 (1H, m), 7.49 -7.54 (1H, m), 7.71 -7.75 (1H, m), 7.94 -7.96 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.30 (1H, br s), 10.40 (1H, br s).

実施例 2 3 0

N - (5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) - N' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イルアミン (31.8 mg, 0.100 mmol) 及びチアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニルエステル (33.0 mg, 0.150 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85℃にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.6 mg, 0.058 mmol, 58 %) を無色結晶

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.74 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

実施例 2 3 1

N - (5 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) - N' - (3 - メタンシルホニルフェニル) ウレア

5 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び (3 - メタンシルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (87.4 mg, 0.300 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (61.0 mg, 0.118 mmol, 59 %) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.53-7.60 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.40 (1H, br s), 10.35 (1H, br s).

実施例 2 3 2

N - (5 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) - N' - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) ウレア

(5 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 2 - アミノベンジルアルコール (24.6 mg, 0.200 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.51 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 8.46-8.50 (2H, m), 10.89 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 3 2 - 1

(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (696 mg, 2.00 mmol) 及びピリジン (174 mg, 2.20 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) - ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (329 mg, 2.10 mmol) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (720 mg, 1.64 mmol, 82%) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.08 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.86 -6.92 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.36 -7.41 (2H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.75 (1H, br s).

実施例 2 3 3

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

製造例 2 3 2-1 で得られた (5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 3-アミノベンジルアルコール (24.6 mg, 0.200 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (25.0 mg, 0.054 mmol, 54%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.46 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.97 (1H, s).

実施例 2 3 4

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 4-アミノベンジルアルコール (224 mg, 1.82 mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.07 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.88 (1H, s), 10.13 (1H, s).

実施例 235

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-フェニルウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び フェニルイソシアネート (26.2 mg, 0.220 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (53.2 mg, 0.121 mmol, 60 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43-7.47 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.29 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 235-1

6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)キノリン

6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21 g, 10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) に懸濁し、0°C で 2-ブロモ-5-ニトロチアゾール

ル (2.30 g, 11.0 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N-水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.70 g, 4.87 mmol, 49 %) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 4.8 Hz).

製造例 235-2

2- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン

6, 7-ジメトキシ-4- (5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル) キノリン (699 mg, 2.00 mmol)、鉄 (559 mg, 10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (190 mg, 0.595 mmol, 30 %) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.99 (2H, br s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.17 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 236

N- (2- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

2- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5

ーイルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (30.1 mg, 0.220 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (62.3 mg, 0.136 mmol, 68 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42-7.48 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.14 (1H, s), 10.32 (1H, br s).

実施例 237

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-フルオロフェニルイソシアネート (45.2 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (70.0 mg, 0.153 mmol, 51 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.33 (1H, s), 10.37 (1H, br s).

実施例 238

N-(3-シアノフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-シアノフェニルイソシアネート (47.6 mg, 0.330 mmol) から、235 と同様の手法により、表記化合物 (94.0 mg, 0.203 mmol, 68 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.44 (1H, s), 10.49 (1H, br s).

実施例 239

N - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート (51.2 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (123 mg, 0.259 mmol, 86 %) を淡橙色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.84-7.91 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.84 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

実施例 240

N - (2-クロロフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 2-クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (132 mg, 0.279 mmol, 93 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.01-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.85 (1H, br s).

実施例 241

N - (3-クロロフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (124 mg, 0.262 mmol, 87 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04-7.09 (2H,

m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 -7.66 (2H, m), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.30 (1H, s), 10.40 (1H, br s).

実施例 2 4 2

N - (4 - クロロフェニル) - N' - (2 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イル) ウレア

2 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 4 - クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (120 mg, 0.253 mmol, 85 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.31 -7.36 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45 -7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.24 (1H, s), 10.34 (1H, br s).

実施例 2 4 3

N - (2 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イル) - N' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

2 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イルアミン (216 mg, 0.676 mmol) 及びピリジン (58.8 mg, 0.743 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) 中に溶解させ、氷冷下 4 - ニトロフェニルクロロホルメイト (150 mg, 0.743 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌後、2 - アミノチアゾール (101 mg, 1.01 mmol) 及びトリエチルアミン (1 ml) 加えた後、60℃にて 1 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57 mg, 0.128 mmol, 19 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 -7.09 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 8.55 (1H,

d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 2 4 4

7-メトキシ-4-(5-(3-フェニルウレイド)チオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフエン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (49.0 mg, 0.150 mmol) 及びフェニルイソシアネート (19.6 mg, 0.165 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.0 mg, 0.056 mmol, 37 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.95 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 4 4-1

7-メトキシ-4-(5-ニトロチオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (1.18 g, 5.00 mmol) 及び硫化ナトリウム (1.20 g, 5.50 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中、60°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-ブロモ-5-ニトロチオフエン (1.25 g, 6.00 mmol) を加え、さらに 60°C にて 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (50 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水及びメタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (700 mg, 1.94 mmol, 39 %) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 4.6$ Hz),

7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.82 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 8.23 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

製造例 2 4 4 - 2

(4 - (5 - アミノチオフエン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド)

7 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロチオフエン - 2 - イルスルファニル) キノリン - 6 - カルボキサミド (320 mg, 0.885 mmol)、鉄 (247 mg, 4.43 mmol) 及び塩化アンモニウム (481 mg, 8.85 mmol) をエタノール (8 ml) - 水 (2 ml) - ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 15 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、テトラヒドロフラン - メタノールの混合溶媒で洗い込んだ。有機層に酢酸エチルを加え水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (164 mg, 0.495 mmol, 56 %) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.00 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.34 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.77 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 2 4 5

4 - (5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) チオフエン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド

4 - (5 - アミノチオフエン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド (49.0 mg, 0.150 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (22.6 mg, 0.165 mmol) から、実施例 2 4 4 と同様の手法により、表記化合物 (50.0 mg, 0.107 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.45 - 7.51 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.99 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

実施例 2 4 67-メトキシ-4-(5-(3-チアゾール-2-イルウレイド)チオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフエン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (66.0 mg, 0.200 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (66.0 mg, 0.300 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0 mg, 0.077 mmol, 38 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.77-6.83 (1H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz).

実施例 2 4 7N1-[5-({7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チエニル]-N'- (4-フルオロフェニル)ウレア

5-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チオフエニルアミン 190mg、パラフルオロフェニルイソシアネート 69mg、テトラヒドロフラン 30ml を室温で30分攪拌した。有機溶媒を減圧留去し残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにて精製(酢酸エチルついて酢酸エチル：メタノール=10：1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え固体化させた。黄褐色固体 16mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.87 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.40-2.57 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.68 (1H,

d, J= 4.0Hz), 6.71 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.11 (2H, dd, J= 8.8Hz, 8.8Hz), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d, J= 4.0Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (2H, dd, J= 8.8Hz, 4.8Hz), 8.44 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.94 (1H, bs), 10.15 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 7 - 1

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリン 28.1g、五硫化ニリン 53.4g、炭酸水素ナトリウム 53.7g、ジエチレングリコール ジメチルエーテル 200ml を、80°C で 2 時間攪拌した。室温に戻し氷水中に展開し 40 分攪拌した後固体を濾取し、60°C で風乾した。黄色粉末 29.1g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J= 6.4Hz), 7.33 - 7.50 (5H, m), 7.71 (1H, d, J= 6.4Hz), 8.11 (1 H, s).

製造例 2 4 7 - 2

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロチオフエン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.3g、2 - ブロモ - 5 - ニトロトオフエン 10g、炭酸カリウム 9.9g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 6 時間攪拌した。水を加え析出した固体を濾取し、固体を水ついで酢酸エチルで洗浄した。15.7g の黄色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J= 4.8Hz, 1.6Hz), 7.32 - 7.44 (4H, m), 7.49 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J= 4.4Hz, 1.6Hz), 8.16 (1H, dd, J= 4.4Hz, 2.0Hz), 8.58 (1H, dd, J= 4.8Hz, 1.6Hz).

製造例 2 4 7 - 3

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] - 7 - キノリノール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] キノリン 4.0g、トリフルオロ酢酸 40ml、チオアニソール 4ml を

65℃で2時間攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 80ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 2.7g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 2 4 7 - 4

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン

6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリノール 500mg、3-ジエチルアミノプロパノール 290mg、ジエチルアゾジカルボキシレート 390mg、トリフェニルホスフィン 590mg、テトラヒドロフラン 30ml、1-メチル-2-ピロリジノン 2ml、ジメチルスルホキシド 10ml を 0℃で5時間ついで室温で10時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を2N塩酸水で逆抽出した。塩酸水抽出液に5N水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水ついで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。NH type シリカゲルをガラスフィルターにしき酢酸エチル層を通し、溶媒を減圧留去して赤褐色油状物 500mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.87 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.40-2.58 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, t, J= 7.2Hz), 7.21 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.18 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.60 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 2 4 7 - 5

5-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チオフエンアミン

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン 525mg、鉄粉 330mg、塩化アンモニウム 660mg、エタノール 20ml、水 5ml を 80℃で80分攪拌した。セライト濾過し、濾液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリ

カゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール＝3：1）を行った。190mg の褐色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88 (2H, tt, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 2.47-2.57 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.25-6.30 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

実施例 2 4 8

N-[2-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ1-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン 770mg、鉄粉 480mg、エタノール 17ml、酢酸 3.4ml を 80℃で 10 分攪拌した。反応溶液に水 100ml、酢酸エチル 60ml、炭酸カリウム 10g を加え次いでセライト濾過した。濾液を分液し、酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル溶液に p-フルオロフェニルイソシアネート 0.58ml を加え室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール＝100：1 について 50:1 について 10:1）を行った。目的物を淡黄色固体として 30mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88 (2H, tt, $J=6.4\text{Hz}$, 6.4Hz), 2.46 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.43 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.10 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 8 - 1

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.8g、2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 10.4g、炭酸カリウム 10.3g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 50 分攪拌した。反応液に水 800ml を加え析出した固体を濾過し酢酸エチルで洗浄し目的物を淡黄土色粉末として 13.4g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 3.87 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.32 - 7.53 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$).

製造例 2 4 8 - 2

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノール

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 2.0g、トリフルオロ酢酸 20ml、チオアニソール 2ml を 65°C で 90 分攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 40ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 1.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 3.87 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.74 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 10.52 (1H, s).

製造例 2 4 8 - 3

N, N - ジエチル - N - [3 - ({6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1 - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリル} オキシ) プロピル] アミン

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノールを用いて、製造例 2 4 7 - 2 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.91 (2H, tt, $J = 6.4\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$), 2.45 - 2.65 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.42 (1H,

s), 7.49 (1H, s), 7.83 (1H, d, J= 4.4Hz), 8.69 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4Hz).

実施例 2 4 9

N 6 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) - 4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - { [(シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル] ア ミ ノ } フ ェ ノ キ シ) - 7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - { [(シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル] ア ミ ノ } フ ェ ノ キ シ) - 7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ッ ド 200mg、2 - メ ト キ シ エ チ ル ア ミ ン 38mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (Bop reagent) 230mg、トリエチルアミン 0.12ml、ジメチルホルムアミド 5ml を室温で 1 4 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 120mg 固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 3.79 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.40 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.18 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.8Hz), 7.49 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42-8.47 (1H, m), 8.66 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.74 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 9 - 1

メチル 4 - ク ロ ロ - 7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ レー ト

7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 4 - オ キ ソ - 1 , 4 - ジ ヒ ド ロ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ッ ド 7.5g、塩化チオニル 60ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80℃で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残さにトルエンを加え減圧留去をさらに 2 回行った。残さにメタノールを加え、ついでトリエチルアミン

10ml を加えた。こうして得られた溶液を減圧留去し、残さに水と 5 N 水酸化ナトリウム水を加えて pH 4 とし酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、ついで溶媒を減圧留去した。残さにエーテルを加え固体を濾取し、3.6 g の淡褐色固体の目的物を得た。濾液を NH type シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し淡黄色固体 1.3g の目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.71 -3.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 2 4 9 - 2

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - クロロ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 4.9g、4 - アミノ - 3 - クロロフェノール 2.0g、水素化ナトリウム 550mg、ジメチルホルムアミド 20ml を 100℃で 2 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）で精製した。目的物 3.2g を紫色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.72 (2H, t, J= 4.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 4.4Hz), 5.44 (2H, s), 6.44 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.88 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.00 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.63 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 2 4 9 - 3

メチル 4 - { 3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ } - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、ピリジン 0.71ml、テトラヒドロフラン 50ml を氷例攪拌し、フェニルクロロホルメート 1.1ml を滴下した。40 分

後、ピリジン 0.8ml とフェニルクロロホルメート 1.1ml を加えさらに 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、抽出溶液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し、残さにヘキサンと酢酸エチルを加え固体を濾取した。微赤色固体 3.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.50 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.98 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.17 -7.30 (6H, m), 7.40 -7.52 (3H, m), 8.30 -8.37 (1H, m), 8.66 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

製造例 2 4 9 - 4

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - {3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ} - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、シクロプロピルアミン 1.3ml、ジメチルホルムアミド 20ml を 60°C で 10 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール = 50 : 1 ついで 20 : 1) で精製した。目的物 2.26g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.38 - 0.45 (2H, m), 0.61 - 0.69 (2H, m), 2.50 - 2.58 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 2 4 9 - 5

4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリックアシッド

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシ

レート 2.26g、2 N 水酸化ナトリウム水 20ml、メタノール 20ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 1 時間攪拌した。5 N 塩酸水を加え有機溶媒を 10ml 減圧留去し、析出する固体を濾過した。メタノールと水の混合溶媒で固体を洗浄し目的物を微赤色粉末 2.0g として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 2 5 0

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

2 - フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.61 (1H, td, $J=4.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 3.68 (1H, td, $J=4.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 3.78 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.41 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.59 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.70 (1H, s).

実施例 2 5 1

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

O - メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.98 (2H, m), 2.50-2.60 (1H,

m), 3.35 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.35 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.47 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d, J= 5.2Hz), 11.30 (1H, s).

実施例 2 5 2

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 4 - イル
スルファニル] - チオフェン - 2 - イル } - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレ
ア

実施例 2 4 6 と同様に 4 - (5 - アミノ - チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (1 1 8 m g) とチアゾール - 2 - イル - カルバミック アシッド フェニルエステル (7 7 m g) より、表記化合物 (4 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.40 -4.42 (2H, m), 6.76 -6.79 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=5.2Hz), 7.02 -7.08 (1H, m), 7.32 -7.38 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 2 5 2 - 1

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6
- カルボニトリル

製造例 2 2 6 - 1 と同様に 6 - シアノ - 7 - メトキシエトキシー 1 H - キノリン - 4 - オン (1 0 g) から表記化合物 (9 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.77 (2H, m), 4.31 -4.34 (2H, m), 7.16 -7.19 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=6.8Hz), 8.86 (1H, s), 12.84 (1H, br s).

製造例 2 5 2 - 2

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 (5 - ニトロチオフェン - 2 - イルスルファ
ニル) キノリン - 6 - カルボニトリル

製造例 2 2 6 - 2 と同様の手法により、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル (7 . 1 g) および

2-ブロモ-5-ニトロチオフエン (6.3 g) から表記化合物 (2.2 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=4.4Hz), 7.68 (1H, d, J=4.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=4.4Hz), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=4.8Hz).

製造例 252-3

4-(5-アミノ-チオフエン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル

製造例 226-3 に従い 7-(2-メトキシエトキシ)-4-(5-ニトロチオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボニトリル (2.2 g) から表記化合物 (0.93 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=3.6Hz), 6.37 (2H, t, br s), 6.86 (1H, d, J=4.8Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.61 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=4.8Hz).

実施例 253

1-{5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-4-イルスルファニル]チオフエン-2-イル}-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 252 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフエン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-6-カルボニトリル (30 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトより表記化合物 (24 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.12 (2H, t, J=9.2Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.97 (1H, br s), 10.23 (1H, br s).

実施例 254

1-{5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルスルファニル]チオフエン-2-イル}-3-(3-フルオロフェニル)ウレア

実施例 252 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフエン-2-イルスルファ

ニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (30 mg) と 3-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物 (20 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.73(1H, d, J=4.0Hz), 6.81(1H, d, J=4.8Hz), 6.78 -6.85(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.27 -7.32(1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.40 -7.45 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.18 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

実施例 2 5 5

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノ - チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (3 5 m g) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (1 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 -0.46 (2H, m), 0.61 -0.68 (2H, m), 2.48 -2.55 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.79 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=4.0Hz), 6.77 (1H, d, J=4.8Hz), 6.79 -7.84 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.62 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=4.8Hz), 9.93 (1H, br s).

実施例 2 5 6

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - (2 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (3 8 m g) と 2 - フルオロフェニル イソシアネートから、表記化合物 (1 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43

(2H, m), 6.72 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.02 -7.08 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.36(1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.99-8.04 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.74-8.78(1H, m), 10.45 (1H, brs).

実施例 2 5 7

1 - { 5 - [6 -シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-4 -イルスルファニル] チオフェン-2 -イル } - 3 -フェニルウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5 -アミノチオフェン-2 -イルスルファニル) - 7 - (2 -メトキシエトキシ) キノリン-6 -カルボニトリル (3 8 m g) とフェニル イソシアネートから表記化合物 (1 2 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 6.81 (1H, d, J=4.8Hz), 6.97 -7.01 (1H, m), 7.28 (2H, t, J=7.6Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.94 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

実施例 2 5 8

1 - { 5 - [6 -シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-4 -イルスルファニル] チオフェン-2 -イル } - 3 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 -アミノチオフェン-2 -イルスルファニル) - 7 - (2 -メトキシエトキシ) キノリン-6 -カルボニトリル (3 0 m g) と 2, 4ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (1 8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.01 -7.08 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.89 -7.97 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.73 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 5 9

1 - { 5 - [6 -シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-4 -イルス

ルファニル] チオフェン-2-イル} -3- (パラートリル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4- (5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル) -7- (2-メトキシエトキシ) キノリン-6-カルボニトリル (30 mg) とパラートリル イソシアネートから表記化合物 (28 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.08 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.81 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

実施例 2 6 0

1- {5- [6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリン-4-イルスルファニル] -チオフェン-2-イル} -3- (3-シアノフェニル) -ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4- (5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル) -7- (2-メトキシエトキシ) キノリン-6-カルボニトリル (30 mg) と 3-シアノフェニル イソシアネートから表記化合物 (33 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.70 -7.73 (1H, m), 7.91 -7.94 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.30 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 6 1

1- {5- [6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリン-4-イルスルファニル] チオフェン-2-イル} -3- (4-シアノフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4- (5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル) -7- (2-メトキシエトキシ) キノリン-6-カルボニトリル (30 mg) と 4-シアノフェニル イソシアネートから表記化合物 (28 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43

(2H, m), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.48 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 6 2

N-[4-(7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノ-4-キノイル)オキシフェニル(-N'--(4-シクロプロピル)ウレア]

実施例 2 4 9-4 と同様の手法により、7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)キノリン (380 mg) から表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, J=8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

製造例 2 6 2-1

7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)キノリン

公知の方法で得られる 4-クロロ-7-メトキシエトキシ-6-シアノキノリン (800 mg) から、製造例 3 9 5-1 と同様の手法により表記化合物 (380 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 5.46 (2H, br s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.24 (1H, d, J=2.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 2 6 3

(4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミックアシッドベンジルエステル

実施例 1 0 と同様にして [4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]-カルバミックアシッドベンジルエステル (330

mg)、4-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物(380mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 -7.49 (8H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.80 (1H, br s), 8.87 (1H, br s), 8.98 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 263-1

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2.58g) を N, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、ベンジルアルコール (3.29ml)、ジフェニルホスホリルアジド (2.51ml) およびトリエチルアミン (1.63ml) を加え、95℃で5時間加熱撹拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチル アセテイト-メタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (2.03g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=7.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.39 -7.43 (5H, m), 7.74 -7.81 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

製造例 263-2

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2g) を塩化チオニル (20ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) の混液に加えて2時間加熱還流した。反応終了後塩化チオニルを留去し、さらにトルエンを加えて濃縮する作業を3回繰り返して記化合物 (2.4g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.26 -7.49 (6H, m), 7.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 9.12 (1H, br s).

製造例 2 6 3 - 3

[4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例 7 と同様にして (4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2.4 g) と 4 - ニトロフェノール (2.07 g) から 4 - フェノキシキノリン体 (465 mg) を得た。この 4 - フェノキシキノリン体 (450 mg) を製造例 8 と同様にして還元し、表記化合物 (330 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 5.15 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29-7.46 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 8.95 (1H, s).

実施例 2 6 4

1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) フェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (100 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) - メタノール (10 ml) の混液に溶解し、10%パラジウム-カーボン (10 mg) を加え 1 気圧水素ガス雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して、表記化合物 (60 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07-7.15 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.43 -7.48 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.83 (1H, br s), 8.87 (1H, br s).

実施例 2 6 5

N - (4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 -

ーメトキシキノリンー6ーイル) アセタミド

1- [4- (6-アミノー7-メトキシキノリンー4-イロキシ) フェノキシ]ー3- (4-フルオロフェニル) ウレア (50 mg) をピリジン (5 ml) に溶解し、無水酢酸 (0.5 ml) を加え12時間室温で放置した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=5.6Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.6Hz), 8.78 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 9.45 (1H, s).

実施例 266N- (4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ}ー7-メトキシキノリンー6-イル) メタンスルホンアミド

1- [4- (6-アミノー7-メトキシキノリンー4-イロキシ) フェノキシ]ー3- (4-フルオロフェニル) ウレア (50 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.3 ml) およびメタンスルフォニルクロリド (14 μl) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチル アセテイトーメタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (13 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.05 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 9.31 (1H, br).

実施例 267(4- {3-フルオロー4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ}ー7-メトキシキノリンー6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 10と同様にして[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル(166mg)と4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(180mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.97 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.29-7.41 (4H, m), 7.42-7.49 (5H, m), 8.20 (1H, t, J=8.8Hz), 8.52 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62-8.64 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.12 (1H, br s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 267-1

[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミック アシッド ベンジル エステル(1.58g)を1-メチル-2-ピロリドン(5ml)に加え、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(0.87g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2ml)を加え130℃で6時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、エチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒(エチルアセテイト)で溶出し、表記化合物(188mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.98 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.50 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 8.26 (1H, t, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 9.04 (1H, br s).

製造例 267-2

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例 10と同様の手法により、[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エ

ステル (188 mg) をエタノール、水の混液中、鉄および塩化アンモニウムを用いて還元し、表記化合物 (170 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 5.18 (4H, br s), 6.40 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, J=12Hz), 7.29-7.46 (6H, m), 8.47 (1H, d, J=5.2Hz), 8.63 (1H, s), 8.95 (1H, br s).

実施例 268

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 264 と同様にして (4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミックアシッドベンジルエステル (180 mg) から表記化合物 (125 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.45 (2H, br s), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, t, J=9.2Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2Hz), 8.58 (1H, br s), 9.10 (1H, br s).

実施例 269

N-(4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)アセタミド

実施例 265 と同様の手法により、1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (60 mg) から表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8Hz, J=12Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62 (1H, br s), 8.96 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.45 (1H, br s).

実施例 270

{4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミックアシッドベンジルエ

ステル

実施例 2 2 4 と同様にして [4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) とチアゾリル - 2 - イル - カルバミック アシッド フェニル エステル (7 9 m g) をジメチルスルフォキシド (1 m l) 中 8 0 °C で加熱し、表記化合物 (3 8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=3.6Hz), 7.29 -7.41 (5H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 8.20 (1H, t, J=9 .2Hz), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s), 9.00 (1H, br s), 9.04 (1H, br) , 10.83(1H, brs) .

実施例 2 7 1

1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

{4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレイド) フェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル}カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) をトリフルオロ酢酸 (3 m l) とチオアニソール (0 . 1 m l) の混液に加え、6 0 °C で 2 時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残さを N H シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチル アセテイト - メタノール = 1 0 - 1) で溶出し、表記化合物 (2 3 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.47 (2H, br s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 -7.03 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=3.6Hz), 8.13 (1H, t, J=8.8Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2Hz), 8.97 (1H, br), 10.80 (1H, br) .

実施例 2 7 2

N - {4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレイド) フェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル} アセタミド

実施例 2 6 5 と同様にして 1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (1 5 m g) から、表記化合物 (4 m g) を固体として得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07-7.12 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.34 -7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.19 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.95 -8.98 (1H, m), 9.07 (1H, br), 9.45 (1H, br s).

実施例 2 7 3

N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレイド) フェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル } メタン sulfon アミド

実施例 2 6 6 と同様にして 1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (5 0 m g) から、表記化合物 (5 m g) を固体として得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.06 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m), 7.25 -7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.02 (1H, br s), 9.32 (1H, br s), 10.78 (1H, br s).

実施例 2 7 4

{ 4 - [4 - (シクロプロピルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル } カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 2 2 4 と同様にして [4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) とシクロプロピル - カルバミック アシッド フェニル エステル (6 4 m g) をジメチルスルフォキシド (0 . 7 m l) 中、8 5 °C で 5 時間 4 0 分加熱攪拌し、表記化合物 (1 1 m g) を固体として得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 3.95 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.77-6.80 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.23 -7.45 (7H, m), 8.16 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.63 (1H, s), 8. 97 (1H, s).

実施例 2 7 5

N - { 4 - [4 - (シクロプロピルウレイド) 3 - フルオロフェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル } アセタミド

実施例 2 6 4 と同様にして {4-[4-(シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミック アシッド ベンジル エステル (11 mg) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) とチオアニソール (0.5 ml) の混液で 60℃加熱攪拌し脱ベンジル化した。得られたアミノ体を実施例 2 6 5 と同様にアセチル化し、表記化合物 (2 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.40 (2H, m), 0.58-0.63 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.46-2.55 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.44 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.41 (1H, s), 8.15 (1H, t, J=8.8Hz), 8.17 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J=5.2Hz), 8.93 (1H, s), 9.42 (1H, s).

実施例 2 7 6

4-[4-(シクロプロピルウレイド)-2-メチルフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

実施例 1 1 と同様にして [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-3-メチルフェニル]カルバミック アシッド フェニル エステル (100 mg) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (61 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, d, J=5.2Hz), 6.41-6.47 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.27-8.42 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 2 7 6-1

4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

製造例 4 5 8-1 と同様にして 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド (1 g) と 4-アミノ-2-メチルフェノール

から表記化合物 (430 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.06 -5.09 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.59 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.69 (1H, s).

製造例 276-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]カルバミックアシッドフェニルエステル

製造例 17と同様にして4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドアミド(330 mg)とクロル炭酸フェニルから表記化合物(112 mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19-7.55 (9H, m), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 10.33 (1H, br s).

実施例 277

1-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 10と同様の手法により、4-(6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(90 mg)と3-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(118 mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.74-6.80 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34-7.38 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, d, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87-7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.63-8.66 (1H, m), 8.82 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 277-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ

[2 , 3 - d] ピリミジン

製造例 7 と同様に、4 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (0 . 8 g) とニトロフェノール (1 . 4 5 g) から表記化合物 (1 . 0 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 7.33 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=4.8Hz, J=7.2Hz), 7.59 (2H, d, J=9.2Hz), 7.88 -7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=7.2Hz), 8.33 (2H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=4.8Hz) , 12.92 (1H, br s).

製造例 2 7 7 - 24 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イロキシ) フェニルアミン

製造例 8 と同様に、4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 - H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 . 0 g) から、表記化合物 (0 . 4 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 5.06 (2H, br s), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.32 -7.36 (1H, m), 7.86 -7.91 (1H, m), 8.03 (1H, d, J= 8.0Hz), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=4Hz), 12.71(1H, br s).

実施例 2 7 81 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イロキシ) フェニル] ウレア

実施例 1 0 と同様に、4 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イロキシ) フェニルアミン (1 0 0 m g) と 4 - フルオロフェニル イソシアネイトから表記化合物 (1 2 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=7.2Hz, J=7.6Hz), 7.43 -7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87 -7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.64 -8.66 (1H, m), 8.73 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).

実施例 2 7 9

1 - [4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) - フェニル] - 3 - (チアゾール-2-イル) ウレア

実施例 2 2 4 と同様にして 4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) フェニルアミン (1 0 0 m g) と (チアゾール-2-イル) カルバミック アシッド フェニル エステル (1 1 6 m g) をジメチルスルフォキシド (2 . 5 m l) 中、8 0 °C で 1 時間加熱攪拌し、表記化合物 (1 1 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, s), 7.34 -7.40 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87 -7.93 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.63 -8.67 (1H, m), 9.06 (1H, br s), 12.79 (1H, br s).

実施例 2 8 0

1 - (4 -フルオロフェニル) - 3 - [2 -フルオロ-4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) - フェニル] - ウレア

実施例 1 0 と同様の手法により、2 -フルオロ-4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) フェニルアミン (1 0 0 m g) と 4 -フルオロフェニル イソシアネイトから表記化合物 (1 1 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 7.07-7.16 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.33 -7.38 (2H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.53-8.56 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m), 9.08 (1H, br s), 12.83 (1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 8 0 - 1

4 - (3 -フルオロ-4 -ニトロフェノキシ) - 6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

製造例 7 と同様にして WO 9 7 0 2 2 6 6 , P C T / E P 9 6 / 0 2 7 2 8 に記載の 4 -クロロ-6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (0 . 7 g) とフルオロニトロフェノール (0 . 9 5 g) から表記化

合物 (0.75 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.34-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$), 7.89-7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.65-8.68 (1H, m), 12.96 (1H, br s).

製造例 280-2

2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン

製造例 8 と同様の手法により 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (750 mg) から表記化合物 (450 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.10 (2H, br s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 12.75 (1H, br s).

実施例 281

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 10 と同様にして 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン (100 mg) と 3-フルオロフェニル イソシアネイトから、表記化合物 (30 mg) を固体とて得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.76-6.83 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27-7.39 (4H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.87-7.94 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.61-8.65 (1H, m), 8.66 (1H, br d, $J=4.0\text{Hz}$), 9.27 (1H, br s), 12.83 (1H, br s).

実施例 282

1-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 2 2 4 と同様の手法により、2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100 mg)と(チアゾール-2-イル)カルバミック アシッド フェニル エステル(109 mg)から表記化合物(100 mg)を固体として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 7.07-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.35-7.44 (3H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.66 (1H, br d, J=4.0Hz), 8.99 (1H, br), 10.81(1H, brs), 12.83(1H, brs).

実施例 2 8 3

1-シクロプロピル-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 2 2 4 と同様に 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(75 mg)とシクロプロピルカルバミック アシッド フェニル エステル(66 mg)から、表記化合物(15 mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.4Hz), 7.01-7.05 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.62-8.66 (1H, m), 12.79 (1H, br s).

実施例 2 8 4

7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 4 5 4 と同様に 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル(0.73 g)から表記化合物(0.56 g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.61-2.72 (4H, m), 2.44-2.58 (6H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=6.0Hz, J=10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.02 (1H, br s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=1.6Hz, J=8.4Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 284-1

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル

(2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートを用い、実施例7と同様の手法により、4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (1 g) から表記化合物 (0.73 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (1H, dd, J=2.4Hz, J=4.8Hz), 2.91 (1H, t, J=4.8Hz), 3.44-3.49 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.44 (1H, d, J=5.2Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

実施例 285

5-[6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリックアシッド シクロプロピルアミド

7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (0.56 g) をトリエチルシリルクロリドとイミダゾールを用いてシリルエーテル化し、目的物を 0.48 g 得た。実施例310と同様の手法により、トリエチルシリルエーテル体 (0.2 g) からアミド体を得、酢酸、テトラヒドロフラン、水の混合液中 50 °C で脱保護し表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (3H, m), 6.55 (1H, d, J=5.6Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=3.6Hz), 8.32 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.74 (1H, d, J=5.6Hz), 8.87 (1H, s).

実施例 2 8 6

5 - [6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ] インドール - 1 - カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 3 1 0 と同様にして 4 - (1 H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (1 5 0 m g) から表記化合物 (3 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, d, J=6.8Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.33 (2H, d, J=6.4Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.23 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 2 8 7

5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イロキシ] インドール - 1 - カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 3 1 0 と同様に、 4 - (1 H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (4 5 0 m g) から表記化合物 (2 1 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.71-0.77 (2H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 8 7 - 1

4 - (1 H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル

実施例 3 0 9 と同様にして 4 - クロロ - 7 - メトキシエトキシ - 6 - シアノキ

ノリン (1.0 g) と 5-ヒドロキシインドールから表記化合物 (0.8 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.37(3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.45-6.49 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

実施例 288

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (1.98 g) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジンの塩酸塩から 表記化合物 (1.27 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.42-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

実施例 289

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル (200 mg) から表記化合物 (155 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.66-1.76 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.52-2.61 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.81

(1H, s).

実施例 290

5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イロキシ] インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (チアゾール - 2 - イル) アミド

実施例 312 と同様にして 4 - (1H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (31 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.77 - 3.80 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 - 6.64 (1H, m), 6.88 - 6.95 (1H, m), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.48 - 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.06 - 8.13 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 - 8.77 (1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 291

5 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (2 - フルオロエチル) - アミド

実施例 310 と同様にして 5 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) インドール (4.5 g) と (2 - フルオロエチル) カルバミック アシッド フェニル エステルから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.54 - 3.61 (1H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 4.53 (1H, t, J=4.8Hz), 4.65 (1H, t, J=4.8Hz), 5.45 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.42 - 7.47 (2H, m), 7.53 - 7.57 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=3.6Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, t, J=5.2Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 292

5 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (2 - フルオロエチル) アミド

製造例 21 と同様の手法により、5 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (2 - フルオロエチル) アミド (3 g) からトリフルオロ酢酸を用いて表記化合物 (2.1

7 g) を固体として得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 4.53 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.65 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.50 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s).

実施例 293

5-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

実施例 301 と同様にして 5-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ) インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド (1 g) と 4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから tert-ブトキシカルボニル体 (150 mg) を得た後、トリフルオロ酢酸で tert-ブトキシカルボニル基を脱保護して表記化合物 (97 mg) を固体として得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.48-1.61 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.53 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.65 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.51 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.82 (1H, s).

実施例 294

5-[6-シアノ-7-(1-(メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)キノリン-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

実施例 302 と同様にして 5-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-イロキシ] インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド (97 mg) から表記化合物 (35 mg) を固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.52-1.61 (2H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.30 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.68 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.80 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.65 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.94 (1H, s).

実施例 295

5-〔6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ〕インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(メトキシエトキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (77 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.28-3.33 (2H, m), 3.37 (1H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

実施例 296

7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.8 g) と 3-ジエチルアミノプロピルクロリドから表記化合物 (0.46 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.45-6.48 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

実施例 297

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様の手法により、7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (230 mg) から表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2Hz), 3.29-3.37 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.6Hz), 8.24 (1H, t, J=5.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 298

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (0.5 g) から表記化合物 (0.21 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=6.8Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=3.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 299

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (1

00 mg) から表記化合物 (31 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.85 -1.99 (4H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 3.01-3.48 (8H, m), 4.39 (2H, t, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=3.6Hz), 8.28 (1H, t, J=5.2Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 300

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (80 mg) から 表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 1.93 -2.01 (2H, m), 2.59 (4H, q, J=7.2Hz), 2.72 (2H, t, J=6.8Hz), 4.33 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 6.98 (1H, d, J=4.0Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=4.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=3.6Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, d, J=8.8Hz), 8.81 (1H, s).

実施例 301

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イル)メチルオキシキノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (0.25 g, 0.5015 mmol) をエタノール (2 ml), テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、室温で濃塩酸 (0.2 ml) を加え、そのまま 17 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルによるカラ

ムクロマトグラフィー（酢酸エチル・メタノール系）にて精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（15 mg, 0.0376 mmol, 7.51%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23-1.29 (2H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.95 (1H, brs), 2.48-2.55 (2H, m), 2.97-3.00 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 301-1

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-クロロキノリン（23 g, 78.03 mmol）をN-メチルピロリドン（15.8 ml）に懸濁させ、5-ヒドロキシインドール（12.5 g, 83.64 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（15.8 ml）を加え、150℃で10時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水、テトラヒドロフランを加え、結晶を完全に溶解させた。テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・テトラヒドロフラン系）にて精製し、濃塩酸（0.2 ml）を加え、そのまま17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテル・ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（12.5 g, 31.93 mmol, 40.92%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 -7.46

(4H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 11.29 (1H, s).

製造例 301-2

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン (3 g, 7.6642 mmol) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末 (500 mg, 含水品) を加え、水素雰囲気下室温で11時間攪拌した。10%パラジウム-カーボン粉末 (300 mg, 含水品) を追加し、水素雰囲気下室温で9時間攪拌した後、さらに10%パラジウム-カーボン粉末 (200 mg, 含水品) を追加し、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒を濾去し、これをエタノールで洗浄した後、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール=3：1で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (1.82 g, 6.0402 mmol, 79.12%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.34 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.46 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.70 (1H, s), 11.29 (1H, s), 11.58 (1H, s).

製造例 301-3

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン (1.72 g, 5.7084 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.87 g, 6.2792 mmol), tert-ブチル 4-ブロモメチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.75 g, 6.2792 mmol) を加え、70℃で7時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）にて精製し、得られた黄色油状物に酢酸エチル・エタノール・ヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール＝１０：１で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（１．７８６ｇ，３．３８５２mmol，５９．３０％）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.06(1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02(2H, n), 4.17(2H, d, J = 6.4 Hz), 6.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.49(1H, s), 6.98(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.44-7.46(2H, m), 7.51(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79(1H, s), 11.30(1H, s).

実施例 302

６－シアノ－４－（１Ｈ－インドール－５－イルオキシ）－７－[(１－メチルピペリジン－４－イル)メチルオキシ]キノリン

６－シアノ－４－（１Ｈ－インドール－５－イルオキシ）－７－[(１－メチルピペリジン－４－イル)メチルオキシ]キノリン（３０mg，０．０７５３mmol）をテトラヒドロフラン（２．５ml），メタノール（２．５ml）に溶解し、酢酸（０．００９ml），ホルマリン水溶液（０．０４７ml，０．５６４８mmol，１２N）を加えた。さらに室温でソジウムシアノボロハイドライド（１０mg）を加え、室温で１時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをNHシリカゲルに吸着させた。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させた。結晶を濾取し、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物（７mg，０．０１７０mmol，２２．５４％）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.44 (2H, m), 1.76-1.91 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 4.14 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.44 -7.46 (2H, m),

7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 11.31 (1H, s).

実施例 303

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (180 mg, 0.0753 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し、室温で 0.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、得られたアモルファスにエタノールを加えて結晶化させた。これをヘキサンで希釈した後結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (132 mg, 0.2811 mmol, 88.96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50-1.59 (2H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.21 (1H, brs), 2.93-2.99 (2H, m), 3.28-3.37 (4H, m), 4.22 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.81 (1H, s).

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例 303-1

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (350 mg, 0.7062 mmol), フェニル N-エチルカルバメート (140 mg) を用いてを用いて実施例 310 と同様の反応により、無色結晶として標題

化合物 (180 mg, 0.3160 mmol, 44, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.18 -1.35 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.78 -1.82 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.32 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.98 -4.02 (2H, m), 4.18 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.22 (1H, brs), 8.35 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 304

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (122 mg, 0.2598 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行った後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (28 mg, 0.0579 mmol, 22.29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38 -1.47 (2H, m), 1.78 -1.93 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.80 -2.84 (2H, m), 3.33 -3.37 (2H, m), 4.17 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.25 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 305

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (965 mg, 1.6590 mmol) を用いて実施例

301と同様にして、淡黄色結晶として標題化合物（962mg, quant.）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.60-0.64(2H, m), 0.71-0.74(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.96-2.00(2H, m), 2.21(1H, m), 2.75-2.81(1H, m), 2.90-2.98(2H, m), 3.28-3.36(2H, m), 4.21(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64(1H, s), 7.92(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.33(1H, m), 8.36(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51(1H, brs), 8.69(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81(1H, s).

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例305-1

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン(1.0g, 2.0056mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート(426mg)を用いて実施例310と同様の反応により、淡赤色結晶として標題化合物(965mg, 1.6590mmol, 82.72%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.21-1.33(2H, m), 1.40(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.07(1H, m), 2.40-2.70(3H, m), 3.95-4.15(2H, m), 4.18(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.48(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59(1H, s), 7.90(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.29(1H, brs), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79(1H, s).

実施例306

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン(862mg,

1. 7900 mmol) を用いて実施例 302 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (335 mg, 0.6760 mmol, 37.76%) を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.76-1.91(5H, m), 2.16(3H, s), 2.74-2.82(3H, m), 4.15(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.47(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58(1H, s), 7.90(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.78(1H, s).

実施例 307

6-シアノ-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (220 mg, 0.3522 mmol) を用いて実施例 301 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (114 mg, 0.2136 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.22 (1H, brs), 2.93-2.99 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.10-8.67 (1H, brs), 8.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.83 (1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 307-1

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (3

0.0 mg, 0.6017 mmol), 水素化ナトリウム (51 mg, 1.2636 mmol, 60% in oil), フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート (146 mg, 0.6619 mmol) を用いてを実施例 312 と同様の反応により、淡黄色結晶として標題化合物 (220 mg, 0.3522 mmol, 58.53%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21-1.33 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 308

6-シアノ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン (104 mg, 0.1982 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (38 mg, 0.0705 mmol, 35.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.93-2.96 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 309

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシ

キノリン

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (2.0 g, 8.45 mmol), 5-ヒドロキシインドール (1.68 g), ジイソプロピルエチルアミン (2.2 ml), N-メチルピロリドン (2.2 ml) を混合し、150℃で5時間加熱攪拌した。放冷後一部固化した反応溶液をジメチルスルホキシドに溶解した後、NHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに（酢酸エチル-メタノール系）にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン＝1：5で結晶を洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として標題化合物 (1.291 g, 3.8698 mmol, 45.79%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.46(1H, brs), 6.98(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.43-7.45(2H, m), 7.48(1H, s), 7.51(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.58(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74(1H, s), 11.29(1H, s).

実施例 3106-カルバモイル-4-[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 mg, 0.3 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (12 mg, 0.3 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。これにフェニル N-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (84 mg, 0.1718 mmol, 57.28%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, J, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.23(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz),

7.39-7.49(1H, m), 7.51(1H, s), 7.50 -7.58(2H, m), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.11(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.32(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.62(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73(1H, s), 10.03(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 0 - 1

フェニル N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート

2 , 4 - ジフルオロアニリン (1 0 m l , 9 8 . 2 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) に溶解し、これに室温でピリジン (8 . 7 m l , 1 0 8 . 3 3 m m o l) を加え、攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (1 3 . 6 m l , 1 0 8 . 3 3 m m o l) を 1 5 分かけて滴下し、その後室温で 2 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、薄紫色結晶として標題化合物 (2 1 . 0 0 g , 8 4 . 2 6 m m o l , 8 5 . 8 0 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 7.05 -7.12(1H, m), 7.19(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.24(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33(1H, m), 7.41(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 -7.68(1H, m), 9.91(1H, brs).

実施例 3 1 1

6 - カルバモイル - 4 - [1 - (4 - ジフルオロフェニルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (1 0 0 m g , 0 . 3 m m o l) , フェニル N - (4 - フルオロフェニル) カルバメート (8 6 m g) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (6 0 m g , 0 . 1 2 7 5 m m o l , 4 2 . 5 1 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.79(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.21 -7.26(3H, m), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67(2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.13(1H,

d, $J = 3.6$ Hz), 8.33(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.62(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.73(1H, s), 10.16(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 1 - 1

フェニル N - (4 - ジフルオロフェニル) カルバメート

4 - フルオロアニリン (5 ml, 52.78 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の方法により、薄紫色結晶として標題化合物 (10.031 g, 43.38 mmol, 82.19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 7.13-7.27(5H, m), 7.39-7.44(2H, m), 7.48-7.52(2H, m), 10.26(1H, s).

実施例 3 1 2

6 - カルバモイル - 4 - [1 - (2 - チアゾリルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 7 - メトキシキノリン

水素化ナトリウム (50 mg, 1.2524 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に懸濁させ、ここに室温でフェニル N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol)、ついで 6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (200 mg, 0.5964 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これに反応溶液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン - テトラヒドロフラン系) に付した。得られた結晶を 1 滴のジメチルスルホキシドで湿らせた後にエタノールに懸濁後結晶を濾取、エタノールで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (138 mg, 0.3003 mmol, 50.36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.69(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.09(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.20(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.47(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.51(1H, s), 7.52(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.08(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.62(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.67(1H,

d, J = 8.8 Hz), 8.74(1H, s), 13.16(1H, s).

実施例 3 1 3

6-カルバモイル-4-(1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 g, 0.3 mmol), フェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート (56 mg) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (35 mg, 0.0840 mmol, 28.02%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.62(2H, m), 0.73(2H, m), 2.78(1H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.2 Hz), 7.18(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50(2H, m), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 7.89(1H, d, J = 3.2 Hz), 8.30(1H, s), 8.34(1H, d, J = 9.0 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s) .

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 3-1

フェニル N-シクロプロピルカルバメート

シクロプロピルアミン (3 ml, 43.29 mmol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 2 に懸濁、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 2 で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (5.832 g, 32.91 mmol, 76.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.60-0.65(2H, m), 0.76-0.80(2H, m), 2.69(1H, brs), 5.23(1H, brs), 7.13(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 1 4

6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

実施例 3 1 5

4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオ

キシ] - 6 - (2-フルオロエチルウレイドカルバモイル) - 7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (800 mg, 2.3998 mmol), 水素化ナトリウム (104 mg, 2.5918 mmol), フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメート (483 mg, 2.6398 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、原料を取り除いた後、得られたものを更に NH-シリカゲルに吸着させ、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、低極性、高極性それぞれの化合物を結晶として得た。これらをそれぞれエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈した。結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として低極性化合物 4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(2-フルオロエチルウレイドカルバモイル)-7-メトキシキノリン (49 mg, 0.0958 mmol, 3.99%) を、また、淡黄色結晶として高極性化合物 6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン (632 mg, 1.4961 mmol, 62.34%) を得た。

低極性 (実施例 315)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.59(4H, m), 4.01(3H, s), 4.47(1H, m), 4.53(1H, m), 4.59(1H, m), 4.65(1H, m), 6.46(1H, d, J=4.4Hz), 6.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 7.53(2H, s), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, m), 8.51(1H, s), 8.63(1H, m), 8.64(1H, d, J=4.4Hz), 10.62(1H, s).

高極性 (実施例 314)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, dt, J=5.0Hz, 5.0Hz), 3.63(1H, dt, J=5.0Hz, 5.0Hz), 4.02(3H, s), 4.53(1H, t, J=5.0Hz), 4.65(1H, t,

J = 5.0 Hz), 6.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.73(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.98(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49(1H, t, J = 5.0 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

なお、出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 4 - 1

フェニル N - (2 - フルオロエチル) カルバメート

2 - フルオロエチルアミン (0 . 5 g , 5 . 0 3 2 1 mmol) をジメチルホルムアミド (1 0 ml) に溶解し、室温でピリジン (0 . 8 7 ml , 1 0 . 5 6 7 4 mmol) を加えて攪拌した。これを氷令し、クロロギ酸フェニル (0 . 6 7 ml , 5 . 2 8 3 7 mmol) を滴下し、滴下終了後室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル・で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル・ = 2 : 1) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (0 . 7 9 7 g , 4 . 3 5 0 9 mmol , 8 6 . 4 6 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.55(1H, q, J = 4.8 Hz), 3.62(1H, q, J = 4.8 Hz), 4.51(1H, t, J = 4.8 Hz), 4.62(1H, t, J = 4.8 Hz), 5.39(1H, brs), 7.13(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.21(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 1 6

6 - カルバモイル - 4 - (1 - エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン

実施例 3 1 7

4 - (1 - エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - エチルウレイドカルバモイル - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (1 . 2 g , 3 . 6 1 4 1 mmol) , フェニル N - 4 - エチルカルバメート (8 2 2 mg , 4 . 9 7 6 1 mmol) , 水素化ナトリウム (1 9 5 mg , 4 . 8 7 9 9 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶としてそれぞれ低極性化合物 4 - (1 - エチルカルバモイル - 1 H - インドール -

5-イルオキシ)-6-エチルウレイドカルバモイル-7-メトキシキノリンを
(105 mg, 0.2208 mmol, 6.11%)、高極性化合物6-カルバモ
イル-4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7
-メトキシキノリン(506 mg, 1.2511 mmol, 34.62%)を得た。

低極性 (実施例 317)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.11(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.77(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.23(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.29(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.01(3H, s), 6.45(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.17(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52(1H, s), 7.93(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.24(1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.35(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.44 (1H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 316)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.18(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.32(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.17(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.93(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.23(1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.34(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 316-1

フェニル N-エチルカルバメート

エチルアミン塩酸塩 (20.3 g, 0.25 mol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (33.33 g, 0.2018 mol, 80.71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.21(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.31(2H, m), 5.02(1H, brs), 7.12(2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.19(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35(2H, t, $J = 7.6$ Hz).

実施例 318

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-イ

インドール-5-イルオキシ)キノリン実施例 3 1 97-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(400 mg, 1.2 mmol), フェニル N-ノルマルプロピルカルバメート(237 mg, 1.3199 mmol), 水素化ナトリウム(55 mg, 1.3199 mmol)を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶としてそれぞれ低極性化合物 7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリンを(49 mg, 0.0973 mmol, 8.11%)、高極性化合物 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-ノルマルプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン(218 mg, 0.5210 mmol, 43.41%)を得た。

低極性 (実施例 3 1 9)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89(3H, t, J = 7.2 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51(2H, q, J = 7.2 Hz), 1.59(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.18(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.25(2H, t, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.95(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22 (1H, m), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47(1H, brs), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.2 Hz), 10.45(1H, s).

高極性 (実施例 3 1 8)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.24(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.49(1H, brs), 7.95(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.23(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 8 - 1フェニル N - (n - プロピル) - カルバメート

n - プロピルアミン (4.1 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.502 g, 25.12 mmol, 50.24%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.86(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 - 1.50(2H, m), 3.00(2H, q, J = 6.8 Hz), 7.06(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.17(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.36(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.72(1H, m).

実施例 3 2 06 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] キノリン実施例 3 2 17 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6 - (1 - メチル) エチルウレイドカルバモイルキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (400 mg, 1.2 mmol), フェニル N - (1 - メチル) エチルカルバメート (237 mg), 水素化ナトリウム (55 mg, 1.3199 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として低極性化合物 7 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6 - (1 - メチル) エチルウレイドカルバモイルキノリン (62 mg, 0.1231 mmol, 10.26%) を、また、無色結晶として高極性化合物 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] キノリン (309 mg, 0.7384 mmol, 43.41%) を得た。

無色結晶として標題化合物 (60 mg, 0.1275 mmol, 61.54%) を得た。

低極性 (実施例 3 2 1)

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.17(6H, d, J = 5.8 Hz), 1.22(6H, d, J = 5.8 Hz), 3.88(1H, m), 4.01(3H, s), 4.03(1H, m), 6.45(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 7.50(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.98(1H, s), 7.99(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.33(2H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.4 Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 3 2 0)

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.23(6H, d, J = 6.4 Hz), 4.00(1H, m), 4.33(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.97(1H, s), 7.99(1H, d, J = 3.5 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 0 - 1

フェニル N - (i s o - プロピル) カルバメート

i - プロピルアミン (4 . 3 m l , 5 0 m m o l) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (5 . 1 0 5 g , 2 8 . 4 8 m m o l , 5 6 . 9 7 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.01(6H, d, J = 6.4 Hz), 3.58 - 3.67(1H, m), 7.07(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.65(1H, m).

実施例 3 2 2

4 - (1 - ノルマルブチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - カルバモイル - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (3 3 5 g , 1 . 0 m m o l) , フェニル N - ノルマルブチルカルバメート (2 1 3 m g , 1 . 1 m m o l) , 水素化ナトリウム (4 4 m g , 1 . 1 m m o l) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (2 0 3 m g , 0 . 4 6 9 4 m m o l , 4 6 . 9 4 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.36(2H, m), 1.55(2H, m), 3.29(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50 -7.52(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22(1H, t, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 2 - 1

フェニル N - (n - ブチル) カルバメート

n - ブチルアミン (4.9 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、無色油状物として標題化合物 (8.11 g, 41.97 mmol, 71.97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 -1.45(2H, m), 1.52 -1.60(2H, m), 3.27(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.2 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.2 Hz).

実施例 3 2 3

6 - カルバモイル - 4 - [1 - (1, 1 - ジメチルエチルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (335 mg, 1.0 mmol), フェニル N - (1, 1 - ジメチルエチル) カルバメート (213 mg, 1.1 mmol), 水素化ナトリウム (44 mg, 1.1 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (225 mg, 0.5203 mmol, 52.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.42(9H, s), 4.02(3H, s), 6.41(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.65(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.15(1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.50(2H, s), 7.63(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.95(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.26(1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.73(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 3 - 1

フェニル N-(t-ブチル)カルバメート

t-ブチルアミン (5.3 ml, 50 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の方法により、ピンク色結晶として標題化合物 (3.910 g, 20.23 mmol, 40.46%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26(9H, s), 7.05(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.16(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.53(1H, s).

実施例 3246-カルバモイル-4-[1-(3-フルオロプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート (181 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (105 mg, 0.2406 mmol, 28.82%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.89-2.03(2H, m), 3.39(2H, m), 4.02(3H, s), 4.49(1H, t, J = 6.0 Hz), 4.61(1H, d, J = 6.0 Hz), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.32(1H, t, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 324-1フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート

3-フルオロプロピルアミン塩酸塩 (0.92 g (wet), 8.10 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製することにより、ピンク色結晶として標題化合物 (0.470 g, 2.3832 mmol, 29.42%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.96(1H, m), 2.03(1H, m), 3.44(2H, q, J =

6.4 Hz), 4.54(1H, t, J = 5.6 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.6 Hz), 5.22(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 2 5

6-カルバモイル-4-[1-(3-クロロプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-クロロプロピル)カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (136 mg, 0.3003 mmol, 35.97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03(2H, q, J = 6.4 Hz), 3.42(2H, q, J = 6.4 Hz), 3.74(2H, t, J = 6.4 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.30(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 5 - 1

フェニル N-(3-クロロプロピル)カルバメート

3-クロロプロピルアミン塩酸塩 (6.5 g, 50 mmol) を用いて、製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.316 g, 20.20 mmol, 40.40%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.18(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.68(2H, t, J = 6.0 Hz), 7.08(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.81(1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 3 2 6

6-カルバモイル-4-[1-(3-エトキシプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-エトキシプロピル) カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (103 mg, 0.2227 mmol, 26.67%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.80(2H, t, J = 6.8 Hz), 3.34(2H, q, J = 6.8 Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.02(3H, s), 6.24(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 326-1

フェニル N-(3-エトキシプロピル) カルバメート

3-エトキシプロピルアミン (6.0 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例 310-1 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (10.76 g, 48.19 mmol, 96.39%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.22(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.40(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.51(2H, q, J = 7.0 Hz), 3.56(2H, t, J = 6.0 Hz), 5.58(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 327

6-カルバモイル-4-[1-(3-ジエチルアミノプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (240 mg, 0.7157 mmol), フェニル N-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバメート (197 mg, 0.7872 mmol), 水素化ナトリウム (31 mg, 0.7872 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (65 mg, 0.1328 mmol, 18.55%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J = 7.2 Hz), 1.69(2H, m), 2.42-2.48(6H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.91(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.26(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

製造例 327-1

フェニル N-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバメート

3-ジエチルアミノプロピルアミン (7.9 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例 310-1 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (7.21 g, 28.80 mmol, 57.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.06(6H, t, J = 7.0 Hz), 1.71(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 2.49-2.57(6H, m), 3.36(2H, q, J = 6. Hz), 6.83(1H, brs), 7.12(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 328

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(3-メチルチオプロピル)1H-インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-メチルチオプロピル)カルバメート (207 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法

により、無色結晶として標題化合物 (177 mg, 0.3810 mmol, 45.64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.84(2H, tt, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 2.48(3H, s), 2.55(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.57(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.18(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s), 7.72(1H, s), 7.85(1H, s), 7.94(1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.27(1H, brs), 8.34(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.72(1H, s).

製造例 328-1

フェニル N-(3-メチルチオプロピル)カルバメート

3-メチルチオプロピルアミン (5.5 ml, 50 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (10.486 g, 46.54 mmol, 93.08%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.89(2H, quintet, $J = 6.8$ Hz), 2.12(3H, s), 2.58(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.38(2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.21(1H, brs), 7.12(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.19(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35(2H, t, $J = 7.6$ Hz).

実施例 329

6-カルバモイル-4-[1-(2-クロロエチルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(2-クロロエチル)カルバメート (184 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、淡黄色結晶として標題化合物 (36 mg, 0.0820 mmol, 9.82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.02(3H, s), 4.03(2H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.59(2H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.44(1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.75(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.24(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72(1H, brs), 7.76(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.85(1H, brs), 8.38(1H, d, $J = 8.8$

Hz), 8.62(1H, d, J = 5.6 Hz), 8.72(1H, s).

製造例 3 2 9 - 1

フェニル N - (2 - クロロエチル) カルバメート

2 - クロロエチルアミン塩酸塩 (5.8 g, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサンに懸濁させ、結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (6.088 g, 30.49 mmol, 60.99%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.38(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.66(2H, t, J = 6.0 Hz), 7.09(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(2H, t, J = 7.6 Hz), 8.01(1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 3 3 0

4 - [1 - (2, 4 - ジフルオロフェニルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6, 7 - ジメトキシキノリン

4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (40 mg, 0.1249 mmol, WO 9 7 1 7 3 2 9 に記載) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.7 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (10 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これに 2, 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.018 ml, 0.1561 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル:エタノール = 10:1 に懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテル:エタノール = 10:1 で結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (35 mg, 0.0736 mmol, 58.94%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 6.44(1H, J, J = 5.2 Hz), 6.75(1H, d, J = 4.0 Hz), 6.94 - 7.20(2H, m), 7.23(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.42 - 7.48(3H, m), 7.63(1H, s), 8.14 - 8.22(1H, m), 8.29(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 3 3 1 - 1

4-[1-(フェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol), フェニルイソシアネート (0.013 ml, 0.117 mmol) を用いて実施例 330 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：エタノール = 10 : 1 に懸濁、結晶を濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.0250 mmol, 32.09%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 6.45(1H, m), 6.73(1H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.38-7.43(3H, m), 7.65-7.69(3H, m), 7.97(2H, m), 8.08(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.38(1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 331-2

4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (6 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これにフェニル N-(2-チアゾリル) カルバメート (30 mg, 0.1362 mmol) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール系) に付し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (23 mg, 0.0515 mmol, 66.04%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.94(6H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.08(1H, d, J = 4.0 Hz), 7.17(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38(1H, s), 7.46-7.48(2H, m), 7.56(1H, s), 8.07(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.65(1H, d, J = 8.8 Hz), 13.13(1H, brs).

実施例 332

4- (1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン

4- (1H-インドール-5-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン (50 mg, 0.1560 mmol), 水素化ナトリウム (8 mg, 0.1873 mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート (30 mg, 0.1716 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、淡赤色結晶として標題化合物 (30 mg, 0.0744 mmol, 47.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.71(2H, m), 0.94(2H, m), 2.91(1H, m), 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 5.79(1H, brs), 6.41(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.63(1H, d, J = 3.2 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.26(1H, s), 7.39-7.43(2H, m), 7.63(1H, s), 8.26(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 333

4- [1- (2-フルオロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-6, 7-ジメトキシキノリン

4- (1H-インドール-5-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン (75 mg, 0.3122 mmol), 水素化ナトリウム (13 mg, 0.3278 mmol), フェニル N- (2-フルオロエチル) カルバメート (45 mg, 0.3278 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) に付し、無色結晶として標題化合物 (24 mg, 0.0586 mmol, 18.78%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.63(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, s), 4.53(1H, t, J = 5.0 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.0 Hz), 6.39(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.40(1H, s), 7.49(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55(1H, s), 7.96(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.48(1H, t, J = 5.0 Hz).

実施例 334

6, 7-ジメトキシ-4-(5-(1-(4-フルオロフェニルカルボニル)-インドリル)オキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (25 mg, 0.0780 mmol, W09717329, P.52 に記載) をトルエン (1.6 ml) に溶解し、4-フルオロフェニル イソシアネート (22 ml, 0.1951 mmol, 2.5 eqM) を加え、窒素雰囲気下 5 時間 30 分加熱還流した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0393 mmol, 50.44 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.43 (3H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.6 Hz).

実施例 3 3 5

6, 7-ジメトキシ-4-[5-(1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-インドリル)オキシ]キノリン

6, 7-ジメトキシ-(4-(5-インドリルオキシ)キノリン (20 mg, 0.0620 mmol) を用いて実施例 3 3 4 と同様の反応を行うことにより、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0392 mmol, 63.19 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.30 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, brs), 7.01-7.07 (4H, m), 7.42 (2H, dd, J = 9.2, 13.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 3 3 5-1

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (30 mg, 0.0780

mmol, W09717329, P.52 に記載) をトリフルオロ酢酸 (0.9 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルシラン (45 ml, 0.2808 mmol, 3.0 eqM) を加え、窒素雰囲気下室温で4時間30分攪拌した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0620 mmol, 66.28 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.08 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.06 (6H, s), 6.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

実施例 3 3 6

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルチオプロピル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (40mg, 0.088mmol) と 3—(メチルチオ) プロピルアミンから表記化合物 (35.7mg, 0.077mmol, 87.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.68 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.23 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.75 (1H, s).

実施例 3 3 7

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルスルフォニルプロピル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.11mmol) と 3—(メタンスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (32.4mg,

0.065mmol, 59.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.30 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 338

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(メチルスルフォニル)ウレア

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(11mg, 0.275mmol)をテトラヒドロフラン(8ml)に懸濁させ、氷水浴冷却下にメタンサルフォニルアミド(31.4mg, 0.330mmol)を加えた後、室温にて10分攪拌した。フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)カルバメート(50mg, 0.110mmol)を加え60℃にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、テトラヒドロフラン—ヘキサン(1:2)を加えて結晶化させ、表記化合物(37.6mg, 0.082mmol, 75.0%)を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.75 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (2H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 339

メチル 4—(4—(((4—フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例10と同様の手法により、4—(4—アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol)と4—フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物(600mg, 1.3mmol, 86.8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 3 9 - 17-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン ヒドロクロリド(5.19g, 18.0mmol) から、製造例 1 1 と同様の手法により表記化合物(1.743g, 4.91mmol, 27.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.32 (2H, d, J=9.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 3 3 9 - 24-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン

製造例 1 0 と同様にして 7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.73g, 4.88mmol) から表記化合物(1.053g, 3.25mmol, 66.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 3 4 0メチル 7-メトキシ-4-(4-(((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 3 1 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(306mg, 0.68mmol, 45.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.37 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, br), 10.53 (1H, br).

実施例 3 4 14 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート (300mg, 0.65mmol) にメタノール (9ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で 2 時間、60℃ にて 20 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノール (6ml)、水 (6ml) を加えて一晩攪拌し、析出した淡褐色結晶をろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (227mg, 0.51mmol, 78.0%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

実施例 3 4 27 - メトキシ - 4 - (4 - (((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

実施例 3 4 1 と同様の手法により、メチル 7 - メトキシ - 4 - (4 - (((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート (263mg, 0.58mmol) から表記化合物 (243mg, 0.56mmol, 95.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.2Hz), 9.64 (1H, s).

実施例 3 4 32 - プロピル 4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (84mg, 0.19mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解後、氷冷攪拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-プロパノール(0.15ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(15.0mg, 0.03mmol, 16%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J=6.4Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.46 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 3 4 4

2-メトキシエチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-メトキシエタノール(0.15ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(47.1mg, 0.093mmol, 49.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.65 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s).

実施例 3 4 5

2-メトキシエチル 7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド(87.3mg, 0.20mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(58mg, 0.30mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(41mg, 0.30mmol)、トリエチルアミン(0.084ml, 0.60mmol)、2-メトキシエチルアミン(0.052ml, 0.60mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチル、次いでヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物(24.4mg, 0.049mmol, 24.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.29 (3H, s), 3.48 (4H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.26 (2H, d, J =8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.51 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 10.54 (1H, s).

実施例 3 4 6

N 6-メトキシ-7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド(55mg, 0.13mmol)とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 3 4 5と同様な手法により、表記化合物(36.1mg, 0.078mmol, 61.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 11.44 (1H, s).

実施例 3 4 7

4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.16mmol) と 2,4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(59.9mg, 0.13mmol, 79.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 347-1

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

製造例 14 に記載された 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(4.76g, 11.6mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(1.56g, 5.0mmol, 43.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.15 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 348

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(288mg, 0.89mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(265mg, 0.58mmol, 64.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.29 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 4 8 - 17-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-メチルアミノフェノール(1.04g, 8.45mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した。製造例 1 5 2 - 3 で得られた7-メトキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド(1.00g, 4.23mmol)を加え、100℃にて3時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(815mg, 2.52mmol, 59.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (3H, s), 4.09 -4.16 (4H, m), 5.88 (1H, br), 6.45 (1H, d, J=5.6Hz), 6.68 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例 3 4 97-メトキシ-4-(4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(50mg, 0.16mmol)とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(33.0mg, 0.073mmol, 47.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30 -7.33 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 04-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (30.0mg, 0.073mmol, 49.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.54 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=2.8Hz), 6.60 (1H, d, J=5.6Hz), 7.27 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 350-1

4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート

製造例 17と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(323mg, 1.00 mmol)と 4-ニトロフェニル クロロフォルメートから表記化合物(373mg, 0.076mmol, 76.4%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.47 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.56 (1H, d, J=5.6Hz), 7.23 -7.45 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.27 (2H, d, J=8.8Hz), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 351

7-メトキシ-4-(4-((3-メチルチオプロピルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルチオ)プロピルアミンから表記化合物 (44.8mg, 0.099mmol, 65.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.64 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.42 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (1H, t, J=5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 24 - (4 - ((3 - メチルスルフォニルプロピルアミノ) カルボニル) - 4 - メチルアミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - ニトロフェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N - メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3 - (メチルスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (42.7mg, 0.088mmol, 58.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.81 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, t, J=5.6Hz), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 34 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メチルチオプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3 - (メチルチオ) プロピルアミンから表記化合物 (71.1mg, 0.155mmol, 77.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.69 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.04 - 2.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (1H, t, J=6.0Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 - 8.65 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 5 3 - 1フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ) キノリン (752mg, 2.30mmol) から表記化合物 (391.5mg, 0.875mmol, 38.1%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.14 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.02 (2H, m), 7.21 -7.31 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.23 (1H, br), 8.68 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27 (1H, s).

実施例 3 5 4

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メチルスルフォニルプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3 - (メチルスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (41.3mg, 0.084mmol, 42.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 5 5

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンから表記化合物 (47.4mg, 0.105mmol, 69.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

実施例 3 5 6

4 - (4 - ((3 - エトキシプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル -

7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3-エトキシプロピルアミンから表記化合物 (45.2mg, 0.099mmol, 66.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.10 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65 (2H, m), 3.14 (2H, q, J=7.2Hz), 3.35-3.44 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.61 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

実施例 3 5 7

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (23.9mg, 0.057mmol, 77.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.08 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, t, J=5.2Hz), 4.52 (1H, t, J=5.2Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.88 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 8

4-(4-((3-クロロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 3-クロロプロピルアミンから表記化合物 (22.0mg, 0.049mmol, 66.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.89 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20

(1H, m), 8.37 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 5 9

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ
フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3 - フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (7.9mg, 0.018mmol, 12.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.82 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (1H, t, J=6.0Hz), 4.55 (1H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 6 0

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((3 - メトキシプロピルアミノ) カ
ルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.106mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (35.2mg, 0.075mmol, 71.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 0 - 1

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリン
カルボキサミド

製造例 1 0 に記載した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2

ーメトキシエトキシ)キノリン(3.448g, 9.67mmol)から、実施例112と同様な手法により、表記化合物(1.303g)を褐色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 360-2

4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例17と同様の方法で4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(1.303g, 3.69mmol)から表記化合物(1.462g, 3.09mmol, 83.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.89 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 -7.29 (7H, m), 7.42 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例 361

4-(4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物(33.1mg, 0.075mmol, 74.8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.26-3.38 (5H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.51 (1H, t, J=5.2Hz), 6.39 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.54 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例 362

4-(4-((3-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記

化合物 (8.0mg, 0.018mmol, 17.5%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.76-1.87 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.62-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s).

実施例 3 6 3

4-(3-フルオロ-4-((3-メトキシプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (50mg, 0.102mmol) と 3-メトキシプロピルアミンから表記化合物 (37.2mg, 0.076mmol, 75.2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.75 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 3-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 1 2 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (6.368g, 18.0mmol) から、実施例 1 1 2 と同様な手法により、表記化合物 (991mg) を淡黄色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 3 6 3-2

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-

— (2-メトキシエトキシ)—6-キノリンカルボキサミド(991mg, 2.67mmol) から表記化合物(1.074g, 2.19mmol, 81.9%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.02 -7.06 (2H, m), 7.21 -7.30 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, br), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 3 6 4

4-(4-(3-フルオロ-(2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.4mg, 0.077mmol, 76.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.52 (1H, t, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=6.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 6 5

4-(4-(3-フルオロ-(2-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (6.8mg, 0.014mmol, 14.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.76-1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38 -4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, d,

J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 6 6

4 - (3 - クロロ - 4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol) と 4 - フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(53.6mg, 0.111mmol, 76.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.01 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.47 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.43 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 6 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール(1.213g, 8.45mmol) をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。製造例 1 5 2 - 3 で得られた 7 - メトキシ - 4 - クロロキノリン - 6 - カルボキサミド(1.00g, 4.23mmol) を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール 9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、テトラヒドロフランに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.216g, 3.54mmol, 83.7%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.10 (2H, s), 4.13 (3H, s), 5.90 (1H, br), 6.46 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.27 (1H,

s).

実施例 3 6 7

4-(3-クロロ-4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(38.3mg, 0.082mmol, 56.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.0Hz), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.19 (1H, s).

実施例 3 6 8

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(70mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物(22.4mg, 0.052mmol, 34.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 8-1

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-

メトキシ—6—キノリンカルボキサミド (600mg, 1.745mmol) から表記化合物 (708mg, 1.526mmol, 87.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.6Hz), 9.27 (1H, s).

実施例 3 6 9

4—(3—クロロ—4—(2—フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—カルバモイル—7—メトキシ—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)カルバメート (200mg, 0.431mmol) と 2—フルオロエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (95.8mg, 0.221mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.98 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, t, J=4.8Hz), 4.53 (1H, dd, J=4.8, 5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 (1H, d, J=2.4, 8.8Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22-8.25 (2H, m), 8.64-8.66 (2H, m).

実施例 3 7 0

7—ベンジルオキシ—4—(4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ—3—フルオロフェノキシ)—6—キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(7—ベンジルオキシ—6—カルバモイル—4—キノリル)オキシ—2—フルオロフェニル)カルバメート (760mg, 1.452mmol) とシクロプロピルアミン から表記化合物 (663mg, 1.363mmol, 93.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 6.82 (1H, d, J=2.8Hz), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 12.0Hz), 7.38 (1H, d, J=7.2Hz), 7.44 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=7.2Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 370-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 8 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(2.27g, 5.89mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(752mg, 1.86mmol, 31.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.77 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.91 (3H, m), 7.41-7.54 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.31 (1H, s).

製造例 370-2

フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド(752mg, 1.864mmol) から表記化合物(760mg, 1.452mmol, 77.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.80 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=6.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 371

4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 83 と同様の手法により、7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (640mg, 1.316mmol) から表記化合物 (498mg, 1.256mmol, 95.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.57 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2Hz), 7.30 (1H,

s), 7.34 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 -8.26 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.91 (1H, br), 8.96 (1H, s).

実施例 3 7 2

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 - (3 - (N, N-ジエチルアミノ) プロポキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (3 -クロロプロピル) - N, N-ジエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (34.2mg, 0.067mmol, 53.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.44 -2.49 (4H, m), 2.57 -2.59 (3H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=10.8Hz), 7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 3 7 3

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - (N, N-ジエチルアミノ) エトキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (2 -ブロモエチル) - N, N-ジエチルアミン ヒドロブロミドから表記化合物 (20.6mg, 0.042mmol, 33.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.97 (6H, t, J=7.2Hz), 2.50 -2.58 (5H, m), 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=6.8Hz), 7.34 (1H, d, J=11.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz),

8.80 (1H, s).

実施例 3 7 4

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (3 - (4 - モルフォリノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (3 - クロロプロピル) モルフォリンから表記化合物 (35.0mg, 0.067mmol, 53.0%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46 - 2.50 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.19 - 8.24 (2H, m), 8.65 - 8.67 (2H, m).

実施例 3 7 5

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルフォリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.1mg, 0.069mmol, 54.6%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 - 2.56 (5H, m), 2.79 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6Hz), 7.33 (1H, d, J=12.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.19 - 8.23 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3 7 6

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ((2 - ピリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 2-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.4Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.19 -8.23 (3H, m), 8.61 -8.68 (3H, m).

実施例 3 7 7

4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- ((3-ピリジル) メトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 3-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.0Hz), 7.32 (1H, d, J=12.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.23 (2H, br), 8.57 (2H, br), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 3 7 8

4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- ((4-ピリジル) メトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 4-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.061mmol, 48.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz),

7.32 (1H, d, J=11.6Hz), 7.53 -7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.60 -8.66 (3H, m).

実施例 3 7 9

7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(2.97g, 5.50mmol)とシクロプロピルアミンから表記化合物(2.433g, 4.84mmol, 87.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 7 9 - 1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

4-アミノ-3-クロロフェノール(10.77g, 75.0mmol)をジメチルスルホキシド(150ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(3.00g, 75.0mmol)を徐々に加えて 30 分間攪拌した。公知の方法で合成された 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン(14.737g, 50.0mmol)を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(11.777g, 29.3mmol, 58.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm) : 4.13 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.47 (1H, d,

J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.92 (1 H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42 (2H, m), 7.51 -7.55 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

製造例 3 7 9 - 2

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノキノリン(14.55g, 36.2mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(5.74g, 13.7mmol, 37.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.10 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.38 -7.53 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

製造例 3 7 9 - 3

フェニル N - (4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - カルバモイル - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド(4.20g, 10.0mmol) から表記化合物(2.97g, 5.50mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.22 -7.30 (4H, m), 7.41 -7.54 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.32 (1H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 3 8 0

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 8 3 と同様の手法により、7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (1.016g, 2.02mmol) から表記化合物 (697mg, 1.69mmol, 83.6%) を

黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.68 (2H, m), 2.58 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, s).

実施例 3 8 1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 2-メトキシエチルブロミドから表記化合物 (29.9mg, 0.063mmol, 52.4%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s).

実施例 3 8 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(4-モルフォリノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N-(3-クロロプロピル)モルフォリンから表記化合物 (30.5mg, 0.056mmol, 46.6%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46-2.59 (3H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 3 8 34 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルフォリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N - (2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.057mmol, 46.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 -2.56 (5H, m), 2.80 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3 8 44 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (3 - (1 - ピペリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 1 - (クロロプロピル) ピペリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (27.3mg, 0.051mmol, 41.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.33 (4H, br), 2.42 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.27 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (2H, br), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s).

実施例 3 8 54 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (1 - ピロリジノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

ミド (50mg, 0.121mmol) と 1- (クロロエチル) ピロリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (24.6mg, 0.048mmol, 39.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, br), 2.49-2.58 (5H, m), 2.89 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 3 8 6

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-ヒドロキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 2-ブロモエタノールから表記化合物 (63.7mg, 0.139mmol, 27.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.84 (2H, m), 4.30 (2H, m), 5.12 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 3 8 7

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (3-ヒドロキシプロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 3-ブロモプロパノールから表記化合物 (67.0mg, 0.142mmol, 28.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s),

7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 388

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (234.4mg, 0.445mmol, 44.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.84 (2H, br), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 389

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (253mg, 0.480mmol, 48.0%) を淡黄色結晶として得た。

実施例 390

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(219mg, 0.416mmol)をトリフルオロ酢酸(2ml)-テトラヒドロフラン(2ml)-水(1ml)に室温にて溶解させた後、1時間撹拌した。反応液を水(30ml)で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム(3g)を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(121.4mg, 0.249mmol, 60.0%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.83 (1H, t, J=5.6Hz), 5.26 (1H, d, J=5.6Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.99 (2H, br), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.81 (1H, s).

実施例 391-1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(236mg, 0.448mmol)をトリフルオロ酢酸(2ml)-テトラヒドロフラン(2ml)-水(1ml)に室温にて溶解させた後、1時間撹拌した。反応液を水(30ml)で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム(3g)を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(115.6mg, 0.237mmol, 53.0%)を白色結晶として得た。

実施例 391-2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキسامイド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキسامイド (310mg, 0.75mmol) と 2-(プロモメチル)-1,3-ジオキソラン から表記化合物 (71.2mg, 0.143mmol, 19.0%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.92-4.02 (4H, m), 4.36 (2H, m), 5.36 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 9 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)オキシ)-6-キノリンカルボキسامイド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキسامイド (250mg, 0.606mmol) と N-(3-クロロプロピル)-N,N-ジエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (119.6mg, 0.227mmol, 37.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.45 -2.59 (7H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 3 9 3

tert-ブチル 4-(((6-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)

オキシ)メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ヒドロキシ — 6 — キノリンカルボキサミド (700mg, 1.696mmol) と tert — ブチル 4 — (ブロモメチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (460mg, 0.754mmol, 44.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 -1.25 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.74 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, br), 7.71 (1H, br), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.55 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3944 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ((1 — メチル — 4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミド

tert — ブチル 4 — (((6 — (アミノカルボニル) — 4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート (460mg, 0.754mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.3ml) に室温にて溶解させた後、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ((4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミドを粗生成物として得た。これをテトラヒドロフラン (10ml) - 水 (10ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1ml)、酢酸 (0.086ml, 1.51mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (95mg, 1.51mmol) を室温にて加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを

濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (226.1mg, 0.431mmol, 2工程 57.2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.74-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 395

メチル 4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (2-クロロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (3.184g, 6.65mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (2.894g, 6.55mmol, 98.5%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.56 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 395-1

メチル 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-アミノ-3-クロロフェノール (3.17g, 22.05mmol) をジメチルスルホキシド (50ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (882mg, 22.05mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。WO 00 50 40 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (3.70g, 14.7mmol) を加え、100°C にて 3 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（3.092g, 8.62mmol, 57.4%）を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

製造例 395-2

フェニル N-（2-クロロ-4-（7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル）オキシフェニル）カルバメート

製造例 17と同様にしてメチル 4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(3.09g, 8.61mmol)から表記化合物(3.184g, 6.65mmol, 77.2%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.21 -7.31 (4H, m), 7.41 -7.46 (2H, m), 7.50 (2H, br), 8.32 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s).

実施例 396

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(2.87g, 6.50mmol)にメタノール(48ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)を加え、室温で1.5時間、60℃にて15分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(2.628g, 6.14mmol, 94.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.17 -7.26 (2H, m), 7.49 (2H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 13.08 (1H, br).

実施例 3 9 7

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解後、氷冷攪拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド (77mg, 0.40mmol)、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 水和物 (61mg, 0.40mmol)、トリエチルアミン (0.112ml, 0.80mmol)、シクロプロピルアミン (0.055ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (40.0mg, 0.086mmol, 42.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.57 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.33 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 8

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (17.8mg, 0.037mmol, 18.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.47 (4H, s), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H,

s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 9

N 6 - (2 - (4 - モルフォリノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (2 - アミノエチル) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (62.9mg, 0.116mmol, 57.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.43 (4H, br), 2.47-2.51 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.60 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 4 0 0

N 6 - (3 - (4 - モルフォリノ) プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (3 - アミノプロピル) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (84.7mg, 0.153mmol, 76.1%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.33-2.37 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.30 -3.37 (2H, m), 3.56 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6Hz).

実施例 4 0 1

N 6 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロ
プロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ
リンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ
ノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg,
0.20mmol) と N - (2 - アミノエチル) - N , N - ジエチルアミンから、実施例 3
9 7 と同様な手法により表記化合物 (67.7mg, 0.129mmol, 64.0%) を淡褐色結晶
として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.98 (6H, t,
J=7.2Hz), 2.47-2.59 (7H, m), 3.37 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz),
7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz),
7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, m), 8.65 (1H,
d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 4 0 2

N 6 - (3 - (1 - ピロリジノ) プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シク
ロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キ
ノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ
ノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg,
0.20mmol) と 1 - (3 - アミノプロピル) ピロリジンから、実施例 3 9 7 と同様な
手法により表記化合物 (87.0mg, 0.162mmol, 80.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.65 -1.72 (6H,
m), 2.41-2.49 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51
(1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50
(1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=1.2, 9.2Hz), 8.41 (1H, m), 8.51 (1H,
s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 0 3

N 6 - (2 - (2 - ピリジル) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロ
プロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ

ンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2- (2-アミノエチル) ピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (78.4mg, 0.147mmol, 73.7%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.6Hz), 7.47-7.49 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53-8.59 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 404

N 6- (2- (メチルスルフォニル) エチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2- (メチルスルフォニル) エチルアミンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (58.8mg, 0.110mmol, 55.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, m).

実施例 405

N 6- (1H-2-イミダゾリル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg,

0.20mmol)と2-アミノイミダゾールから、実施例397と同様な手法により表記化合物(27.0mg, 0.055mmol, 27.3%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.72 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 11.21 (1H, br), 11.80 (1H, m).

実施例406

N6-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリックアシド(86mg, 0.20mmol)と2-アミノチアゾールから、実施例397と同様な手法により表記化合物(83.7mg, 0.164mmol, 81.7%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.47-7.57 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 12.28 (1H, s).

実施例407

N6-(2-ピリジル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリックアシド(43mg, 0.10mmol)と2-アミノピリジンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(17.0mg, 0.034mmol, 33.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.59

(1H, s), 7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.26 (2H, d, J=9.2Hz), 8.36 (1H, m), 8.68-8.70 (2H, m), 10.70 (1H, s).

実施例 408

N6-(3-ピリジル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と3-アミノピリジンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(46.4mg, 0.092mmol, 92.1%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 -7.41 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.18 -8.31 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s), 10.58 (1H, s).

実施例 409

N6-(4-ピリジル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と4-アミノピリジンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(31.1mg, 0.062mmol, 61.7%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 -7.24 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=5.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.44-8.48 (3H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 10.73 (1H, s).

実施例 410

N6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカル

ボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2-アミノエタノールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (34.4mg, 0.073mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (1H, t, J= 5.6Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.42 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 1

N 6 - (3-ヒドロキシプロピル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3-アミノプロパノールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (51.2mg, 0.106mmol, 52.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.56 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 2

N 6 - ((2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg,

0.20mmol) をジメチルホルムアミド(4ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、セリノール(37mg, 0.40mmol), トリエチルアミン(0.2ml), (1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート(177mg, 0.40mmol) を順次室温にて加えた後、8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/メタノール 9/1)により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(75.8mg, 0.151mmol, 75.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (2H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J= 2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.29 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 4 1 3

N 6—(1, 3—ジオキソラン—2—イルメチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシリック アシド(200mg, 0.467mmol)と2—アミノメチル—1, 3—ジオキソランから、実施例 4 1 2と同様な手法により表記化合物(190.3mg, 0.371mmol, 79.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.04 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 4

N 6 - (t e r t - ブトキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (428mg, 1.00mmol) と t e r t - ブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (360mg, 0.722mmol, 72.2%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.25 (9H, s), 2.56 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 10.75 (1H, s).

実施例 4 1 5

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (130.7mg, 0.276mmol, 69.1%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.58 - 8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 6

N 6 - (2 - (メチルチオ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)と2-(メチルチオ)エチルアミンから、実施例412と同様な手法により表記化合物(146.2mg, 0.292mmol, 73.0%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.56 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例417

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例412と同様な手法により表記化合物(109.3mg, 0.239mmol, 59.9%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.46 (1H, s).

実施例418

N-(4-((7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル))オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(8.037g, 20.0mmol)をジメチルホルムアミド(40ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(1.94ml, 24.0mmol)、フェニル クロロフォルメート(3.01ml, 24.0mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(3.46ml, 50mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液に水(400ml)、ジエチルエーテ

ル(400ml)を加えて一晚攪拌し、析出した結晶をろ取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物(8.570g, 17.7mmol, 88.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.36 (1H, m), 7.44 (2H, t, J= 7.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2Hz), 7.71 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 4 1 9

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

N—(4-((7-(ベンジルオキシ)—6-シアノ-4-キノリル))オキシ-2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア(8.53g, 17.6mmol)から実施例 8 3と同様な手法により、N—(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア粗生成物(5.67g)を淡褐色結晶として得た。この粗生成物(500mg, 1.60mmol)とN—(3-クロロプロピル)—N, N-ジエチルアミン塩酸塩から、実施例 7と同様の手法により表記化合物(200mg, 0.394mmol, 24.6%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 2.06 (2H, m), 2.52-2.60 (5H, m), 2.67-2.73 (3H, m), 4.29 (2H, t, J=6.0Hz), 5.00 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 0

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)—1-ペリジンカルボキシレート

N—(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア粗生成物(1.00g, 3.20mmol)とtert

tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジんカルボキシレートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(275.8mg, 0.466mmol, 14.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.33 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.06 (2H, d, J=6.8Hz), 4.20 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 1

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジんカルボキシレート(501mg, 0.846mmol)にトリフルオロ酢酸(2.5ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水(35ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(3.5g)を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物(414.4mg, 0.842mmol, 99.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.92-1.97 (3H, m), 2.48 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 4.19 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=1.2Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72-8.75 (2H, m).

実施例 4 2 2

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア(540mg, 0.846mmol)

をテトラヒドロフラン(20ml)-メタノール(20ml)に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液(1ml)、酢酸(0.10ml, 1.69mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(106mg, 1.69mmol)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(282mg, 0.557mmol, 65.9%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=7.2Hz), 4.14 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.71 -8.75 (2H, m).

実施例 4 2 3

N—(4—((7—(3—ブロモプロポキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシ)—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア粗生成物(500mg, 1.60mmol)と1,3—ジブロモプロパンから、実施例7と同様の手法により表記化合物(129mg, 0.250mmol, 15.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.65 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 -8.78 (2H, m).

実施例 4 2 4

N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—(3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

N—(4—((7—(3—ブロモプロポキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシ)—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア(116mg, 0.225mmol)をジメチルホルムアミド(1.2ml)に溶解させ、ピロリジン(0.20ml)を加えて室温に

て4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(57.3mg, 0.113mmol, 50.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, br), 1.99 (2H, m), 2.45 -2.61 (7H, m), 4.33 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 4 2 5

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア
4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)キノリン(246mg, 0.582mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.19ml, 2.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.15ml, 1.16mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.20ml, 2.91mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、メタノールに懸濁させ、これを水で希釈し結晶をろ取、70℃にて乾燥することにより、表記化合物(198.7mg, 0.393mmol, 67.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.18 (2H, d, J=6.4Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 8.74 -8.76 (2H, m).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 5—14—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((1—メチル—3—ピペリジル)メトキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—7—ベンジルオキシ—6—シアノキノリン(3.728g, 9.28mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(3.306g)を淡褐色結晶として得た。この粗生成物(500mg, 1.60mmol)と 3—クロロメチル—1—メチルピペリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (246mg, 0.581mmol, 36.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.25 (1H, m), 1.62 -2.01 (5H, m), 2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.76 (1H, m), 4.05 -4.15 (4H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.43 (1H, s), 8.65 -8.67 (2H, m).

実施例 4 2 6t e r t —ブチル 4—(2—((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

t e r t —ブチル 4—(((4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート (486.5mg, 0.930mmol) をジメチルホルムアミド(5ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.170ml, 2.09mmol)、フェニル クロロフォルメート(0.175ml, 1.34mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.322ml, 4.65mmol)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(343mg, 0.566mmol, 60.8%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 0.80 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.21 -1.28 (3H,

m), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.97 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J=2.8Hz), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 6—1

t e r t—ブチル 4—(2—(((4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(742mg, 2.38mmol)と t e r t—ブチル 4—(プロモエチル)—1—ピペリジンカルボキシレートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(492.6mg, 0.942mmol, 39.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.11-1.31 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.52-2.56 (3H, m), 4.11 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=9.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.44 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

実施例 4 2 7

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(2—(4—ピペリジル)エトキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

t e r t—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート(343mg, 0.566mmol)にトリフルオロ酢酸(3.0ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水(40ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(4.0g)を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物(286mg, 0.566mmol, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.78 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.96-2.05 (5H, m), 2.66 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.27-4.30 (3H,

m), 5.10 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=2.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 8

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(1-メチル-4-ピペリジル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(4-ピペリジルエトキシ))-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア(286mg, 0.566mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)-メタノール(5ml)に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5ml)、酢酸(0.065ml, 1.13mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(71mg, 1.13mmol)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(218.2mg, 0.420mmol, 74.1%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.71-1.88 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.33 (2H, t, J=6.4Hz), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73-8.75 (2H, m).

実施例 4 2 9

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

(4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン)(96.9mg, 0.22mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.027ml, 0.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.035ml, 0.28mmol)を室

温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（61.6mg, 0.118mmol, 53.5%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.67 (7H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.57 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.61 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.70 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 9—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル) メトキシキノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(1.00g, 3.21mmol)と(2R)—オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物（198mg, 0.538mmol, 16.8%）を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.93 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.24 (1H, dd, J=5.2, 11.2Hz), 4.49 (1H, dd, J=2.8, 11.2Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.66 -8.68 (2H, m).

製造例 4 2 9—2

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル) オキシ) キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル) メトキシキノリン(96mg, 0.261mmol)を窒素雰囲気下、テト

ラヒドロフラン(2.6ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.5ml)を加え、50℃にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（96.9mg, 0.220mmol, 84.2%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.09 (6H, t, J=7.2Hz), 2.57 -2.74 (8H, m), 4.12 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=4.8Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

実施例 430

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン(78.6mg, 0.18mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.022ml, 0.27mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.028ml, 0.22mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（37.8mg, 0.072mmol, 40.5%）を淡黄色結晶として得た。

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 430-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-((2S)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

ノリン粗生成物(1.00g, 3.21mmol)と(2S)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(147mg, 0.400mmol, 12.5%)を淡褐色結晶として得た。

製造例 430-2

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2S)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン(72mg, 0.196mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.4ml)を加え、50℃にて5日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(78.6mg, 0.178mmol, 91.1%)を淡黄色結晶として得た。

実施例 431

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(95.1mg, 0.217mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.026ml, 0.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.034ml, 0.27mmol)を室温にて滴下し、1時間撹拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(40.3mg, 0.077mmol, 35.6%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.44 (2H, m), 0.68 (2H, m), 1.69 (4H,

br), 2.50-2.75 (7H, m), 4.02 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 5.04 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.52 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 -8.74 (2H, m).

製造例 4 3 1—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2 R)—オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(96mg, 0.261mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.2ml)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(95.5mg, 0.218mmol, 83.4%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.82 (4H, br), 2.58 -2.76 (5H, m), 2.94 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.20 -4.45 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 8.66 -8.68 (2H, m).

実施例 4 3 2

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(((2 S)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(82.0mg, 0.187mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.023ml, 0.28mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.029ml, 0.23mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（25.0mg, 0.048mmol, 25.6%）を淡黄色結晶として得た。

製造例 4 3 2—1

4—（4—アミノ—3—クロロフェノキシ）—6—シアノ—7—（（2 S）—2—ヒドロキシ—3—（1—ピロリジノ）プロピル）オキシ）キノリン

4—（4—アミノ—3—クロロフェノキシ）—6—シアノ—7—（（2 S）—オキシラン—2—イル）メトキシキノリン(72mg, 0.196mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解させ、ピロリジン(0.15ml)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（82.0mg, 0.187mmol, 95.4%）を淡黄色結晶として得た。

実施例 4 3 3

メチル 4—（4—（（4—フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例 10と同様の手法により、メチル 7—メトキシ—4—（4—（メチルアミノ）フェノキシ）キノリンカルボキシレート(828mg, 2.45mmol)と4—フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(1.078g, 2.27mmol, 92.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (2H, m), 7.24 -7.34 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 3 3—1

メチル 7—メトキシ—4—（4—（メチルアミノ）フェノキシ）—6—キノリンカルボキシレート

4—メチルアミノフェノール(1.11g, 9.00mmol)をジメチルスルホキシド

(15ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(360mg, 9.00mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した。公知の方法で得られる4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(1.51g, 6.00mmol)を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(830mg, 2.45mmol, 40.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (3H, s), 3.83 (1H, br), 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.84 (1H, s).

実施例 4 3 4

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(1.042g, 2.19mmol)にメタノール(20ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを減圧留去し、析出した白色結晶をろ取、70℃にて乾燥し、表記化合物(1.01g, 2.19mmol, 定量的)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 -7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 13.09 (1H, br).

実施例 4 3 5

N6-シクロプロピル-4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg,

0.25mmol) をジメチルホルムアミド(2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、トリエチルアミン(0.2ml), (1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221mg, 0.50mmol), シクロプロピルアミン(0.10ml) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (78.7mg, 0.157mmol, 63.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57 (2H, m), 0.70 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42–7.49 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=4.0Hz), 8.43 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 6

N 6—(2—メトキシエチル)—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 2—メトキシエチルアミンから表記化合物 (97.0mg, 0.187mmol, 75.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.48 (4H, br), 4.02 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43–7.48 (4H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 7

N 6—メトキシ—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (79.2mg, 0.161mmol, 64.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 -7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 11.45 (1H, s).

実施例 4 3 8

N 6-（2-エトキシエチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド(2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、2-エトキシエチルアミン(0.042ml, 0.40mmol), トリエチルアミン(0.2ml), ((1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール -1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート) (133mg, 0.20mmol) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (87.7mg, 0.176mmol, 87.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.64 (2H, m), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz), 2.56 (1H, m), 3.44 -3.53 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.46 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 9

N 6-（2-（2-プロポキシ）エチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノ

リンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2- (2-プロポキシ) エチルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (90.0mg, 0.175mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.11 (6H, d, J=6.4Hz), 2.56 (1H, m), 3.43-3.53 (4H, m), 3.60 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 0

N 6- (2-シアノエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3-アミノプロピオニトリルから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (73.8mg, 0.154mmol, 76.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, m).

実施例 4 4 1

N 6-シアノメチル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8 と同

様な手法により表記化合物 (82.7mg, 0.178mmol, 88.8%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.35 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 9.05 (1H, m).

実施例 4 4 2

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (31.6mg, 0.072mmol, 71.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.34 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 4 4 3

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (29.6mg, 0.065mmol, 65.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.56 (1H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$),

7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.37 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 4

N 6-プロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とプロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (21.6mg, 0.046mmol, 46.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.54 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 -3.28 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.35 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 5

N 6-プロパルギル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とプロパルギルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (25.4mg, 0.055mmol, 54.6%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, m).

実施例 4 4 6

N 6-シクロプロピルメチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ

サミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と(アミノメチル)シクロプロパン ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(25.6mg, 0.053mmol, 53.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.26 (2H, m), 0.41 -0.47 (4H, m), 0.65 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.45 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 7

N 6-(cis-2-フルオロシクロプロピル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とcis-2-フルオロシクロプロピルアミン トシレートから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(38.4mg, 0.079mmol, 79.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.03 -1.17 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.79 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 8

N 6-(3-メトキシプロピル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と3-メトキシプロピルアミンから、実施例438と同様な手法により表記化合物(30.3mg, 0.061mmol, 60.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.34-3.42 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.41 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例449

N6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とグリシナミド ヒドロクロリドから、実施例438と同様な手法により表記化合物(37.4mg, 0.077mmol, 77.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=5.6Hz), 4.07 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.67-8.71 (2H, m), 8.77 (1H, s).

実施例450

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とR-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例438と同様な手法

により表記化合物 (31.8mg, 0.062mmol, 62.2%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.57 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=3.6, 14.0Hz), 3.79 (1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 5 1

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ-2-フラニルメチル) -4- (3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と S-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (36.4mg, 0.071mmol, 71.2%) を白色粉末として得た。

実施例 4 5 2

N- (4- (6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

N- (4- (7- (ベンジルオキシ) -6-シアノ-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア (6.20g, 12.3mmol) をトリフルオロ酢酸 (60ml)、チオアニソール (3.6ml, 30.7mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に水 (100ml) を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、さらにジエチルエーテル (200ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (4.816g, 11.6mmol, 94.8%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 4 5 3

N—(4—(6—シアノー7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノー7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(1.24g, 3.0mmol)と(2R)—オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7と同様の手法により表記化合物(713mg, 1.52 mmol, 50.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.81 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.8, 11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.71-8.73 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 4

N—(4—((6—シアノー7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノー7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.5ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(157.7mg, 0.291mmol, 68.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.67 (4H, br), 2.47-2.52 (5H, m), 2.69 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.8Hz), 5.02 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 5

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.0ml)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(126.4mg, 0.233mmol, 54.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 2.42 -2.57 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.91 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.56 -7.60 (3H, m), 8.70 -8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 4 5 6

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピペリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピペリジン(0.5ml)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(169.8mg, 0.306mmol, 71.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 2.34 -2.51 (6H, m), 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2, 10.4Hz),

4.93 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 7

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキシレート(3.938g, 9.06mmol)をジメチルホルムアミド(40ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(1.10ml, 13.6mmol)、フェニル クロロフォルメート(1.70ml, 13.6mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(1.88ml, 27.2mmol)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)と水(200ml)で分配し、有機層を水で洗浄後、減圧濃縮し、酢酸エチル(40ml)を加えて析出した結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物(2.225g, 4.30mmol, 47.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.32 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 5 7-1

メチル 4-(((2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

公知化合物であるメチル 4-アミノ-2-ヒドロキシベンゾエート(7.59g, 45.4mmol)にメルドラム酸(7.2g, 50mmol)、オルトギ酸トリエチル(50ml)、2-プロパノール(50ml)を加えて 100℃にて 1時間攪拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(13.98g, 43.5mmol, 95.8%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 1.76 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, m),

11.0 (1H, s), 11.20 (1H, m).

製造例 4 5 7 - 2

メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサラン - 5 - イリデン) メチル) アミノ) ベンゾエート

窒素雰囲気下室温にて、メチル 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサラン - 5 - イリデン) メチル) アミノ) - 2 - ヒドロキシベンゾエート (13.975g, 43.5mmol) をジメチルホルムアミド (140ml) に懸濁させ、水素化ナトリウム (1.87g, 46.8mmol) を徐々に加えた。1.5 時間後、ベンジルブロミド (5.7ml, 47.9mmol) を滴下し、2 日間攪拌した。反応液を水 (700ml) で希釈し、一晩攪拌後、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物 (15.477g, 37.6mmol, 86.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.76 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.26 - 7.54 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.62 (1H, m), 11.24 (1H, m).

製造例 4 5 7 - 3

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサラン - 5 - イリデン) メチル) アミノ) ベンゾエート (15.477g, 37.6mmol) に Dowtherm A (160ml) を加えて 200℃にて 1 時間攪拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより表記化合物 (7.19g, 23.2mmol, 61.8%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=7.6Hz), 7.09 (1H, s), 7.30 - 7.53 (5H, m), 7.84 (1H, m), 8.46 (1H, s), 11.69 (1H, m).

製造例 4 5 7 - 4

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (7.19g, 23.2mmol) にチオニルクロリド (70ml) と触媒量の

ジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 3 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、2 規定水酸化ナトリウム溶液を徐々に加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (4.067g, 12.4mmol) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.31 -7.58 (7H, m), 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 4 5 7 - 5

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (2.22g, 15.45mmol) をジメチルスルホキシド (40ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (618mg, 15.45mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキシレート (4.05g, 12.36mmol) を加え、100°C にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (3.938g, 9.06mmol, 73.3%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, m), 5.34 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30 -7.57 (6H, m), 8.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.82 (1H, s).

実施例 4 5 8

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キ

ノリンカルボキシレート (30 mg, 0.0736 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.071 ml), ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (63 mg) を加え、これに 2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (14 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテルで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (22 mg, 0.0486 mmol, 66.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.52-2.60(1H, m), 3.61(1H, q, J = 5.2 Hz), 3.67(1H, q, J = 5.2 Hz), 4.03(3H, s), 4.52(1H, t, J = 5.2 Hz), 4.64(1H, t, J = 5.2 Hz), 6.47(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.11(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59-8.62(2H, m), 8.66(1H, d, J = 5.0 Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 458-1

メチル 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

WO 0050405 に記載のメチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.5 g, 5.9127 mmol), 4-アミノ-3-クレゾール (1.46 g, 11.8254 mmol) を用いて製造例 395-1 と同様の方法により、褐色結晶として標題化合物 (158 mg, 0.4669 mmol, 7.90%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.06(3H, s), 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 4.93(2H, s), 6.40(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.69(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86(1H, s), 7.47(1H, s), 8.56(1H, s), 8.62(1H, d, J = 5.0 Hz).

製造例 458-2

メチル 4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-3-メチル
フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) -7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (158 mg, 0.4669 mmol) を用いて製造例 17 と同様の操作によりフェニルカーバメート化し、そのまま精製せず引き続き実施例 11 と同様の操作によりシクロプロピルアミンを作用させることにより、淡褐色結晶として標題化合物 (173 mg, 0.4105 mmol, 87.92%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.43(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 2.20(3H, s), 2.52-2.57(1H, m), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.75(1H, s), 7.04(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.10(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51(1H, s), 7.60(1H, s), 7.92(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.57(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.4 Hz).

製造例 458-3

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-3-メチルフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

N-シクロプロピル-N' - [2-メチル-4- (6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル] ウレア (173 mg, 0.3972 mmol) をメタノール (3 ml) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、60 °C で 45 分間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を再びメタノールに溶解し、これに 1 N 塩酸を pH 4 になるまで加え、これに飽和食塩水を加えた。酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をアセトン・ジエチルエーテルに懸濁させ、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、褐色結晶として標題化合物 (95 mg, 0.2332 mmol, 56.80%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.66(2H, m), 2.25(3H, s), 2.57(1H, m), 3.51(1H, brs), 4.05(3H, s), 6.84(1H, d, J = 6.8 Hz), 7.12(1H, brs), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.21(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.92(1H, s), 8.06(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70(1H, s), 8.95(1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 4 5 9

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l) , 2 - メトキシエチルアミン (0 . 0 1 2 3 m l) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製し、得られた結晶をアセトン : ジエチルエーテル = 1 : 5 に懸濁、濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (1 7 m g , 0 . 0 3 6 6 m m o l , 4 9 . 7 3 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.54-2.60(1H, s), 3.30(3H, s), 3.50(4H, m), 4.04(3H, s), 6.47(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.12(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.45(1H, brs), 8.63(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 4 6 0

N 6 - メトキシ - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l) , メトキシアミン塩酸塩 (0 . 0 1 2 3 m l) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁ヘキサンで希釈、濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (7 m g , 0 . 0 1 6 0 m m o l , 2 1 . 7 4 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.40-0.45(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 2.21(3H, s), 2.51(3H, s), 2.53-2.59(1H, m), 3.94(3H, s), 6.46(1H, d, J = 5.0

Hz), 6.79(1H, s), 7.04(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09(1H, s), 7.43(1H, s), 7.63(1H, s), 7.92(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J = 5.0 Hz), 9.86(1H, s).

実施例 4 6 1

N-[4-(2-シクロプロピル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン 130mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.06ml、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 0.5ml を室温下 35 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10：1）を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を灰色固体として 38mg 得た。

H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02-1.12 (4H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 6.34 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 6.35 (0.25H, d, J= 5.6 Hz), 7.05 -7.18 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.98 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 8.07 (0.25H, d, J= 5.6Hz) 8.69 (0.75H, s), 8.70 (0.25H, s), 8.73 (0.75H, s), 8.76 (0.25H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 1-1

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

4-クロロ-2-ニトロアミノピリジン 9.3g を氷冷した濃硫酸 60ml に少しずつ加えた。加え終わったらすぐに冷浴を取り除き室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を氷に展開しついで濃アンモニア水を pH5 になるまで加えた。析出した固体を濾取し 60℃で風乾し黄色の固体 11.2g を得た。こうして得た固体 11.2g を p-ニトロフェノール 10.8g、ヒューニツヒ塩基 17ml、1-メチル-2-ピロリジノン 34ml の混合物に加え 120℃で 3 時間加熱攪拌した。室温にもどしついで水 50ml を加え、析出した固体を濾取した。60℃で風乾し 4.77g の固体を得た。この固体

4.77g をテトラヒドロフラン 100ml に溶かし、パラジウム炭素 (Pd-C(10%,wet)) 2.0g を加え常圧下 24 時間還元した。Pd-C を濾去したのち溶媒を減圧留去して赤褐色の油状物 5.2g を得た。この油状物 5.2g をシクロプロパンカルボキシリックアシッド 4.6g、燐酸 50ml の混合物に加え 160℃で 5 時間加熱攪拌した。反応溶液を氷に展開し 5N 水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去した。得られた残さを NH type シリカゲル(クロロフォルム：メタノール=10：1)で精製した。溶媒を減圧留去して得られた残さを少量の酢酸エチルに溶かし放置し、析出した固体を濾取し目的物の黒紫色固体 130mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00-1.12 (4H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 5.08 (2H, bs), 6.23 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.61 (2H, d, J= 8.8 Hz), 6.83 (1.5H, d, J= 8.8 Hz), 6.90 (0.5H, d, J= 8.8Hz), 7.92 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 8.01 (0.25H, d, J= 5.6Hz) , 12.75(0.75H, s), 12.85(0.25H, s) .

実施例 4 6 2

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 10ml を室温攪拌した溶液にシクロブタンカルボニルクロリド 70mg を加え 15 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (クロロフォルム：メタノール=40：1) を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を白色固体として 64mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68-1.78 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J= 5.6 Hz, J= 2.4Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.66 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s) , 10.29(1H, s) .

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 2 - 12-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン 15.88g、p-ニトロフェノール 34.5g キューニッヒ塩基 52ml、1-メチル-2-ピロリジノン 100ml を 160℃で 15 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）にて精製し、目的物の淡黄色固体 3.24g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.04 (1H, d, J= 2.4Hz), 6.12 (2H, b rs), 6.26 (1H, dd, J= 6.0Hz, J= 2.4Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.9 2 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.31 (2H, d, J= 8.8Hz).

製造例 4 6 2 - 22-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1g を鉄粉 2.0g、塩化アンモニウム 4.0g、エタノール 30ml、ジメチルホルムアミド 30ml、水 15ml の混合物に加え、100℃で 10 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し 0.53g の目的物を固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.04 (2H, bs), 5.72 (1H, d, J= 1.6Hz), 5.81 (2H, b rs), 6.05 (1H, dd, J= 5.6Hz, J= 1.6Hz), 6.57 (2H, d, J= 8.8Hz), 6.75 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.70 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 4 6 2 - 3N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン 0.53g をテトラヒドロフラン 20ml、ジメチルホルムアミド 10ml の混合溶媒にとかし室温下 p-フルオロフェニルイソシアネート 0.36ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（クロロホルム：メタノール=20：1 ついで 10：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物を白色粉末として 610mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 5.78 (1H, s), 5.87(1H, s), 5.89 (1H, s), 6.09 -6.13 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s).

実施例 4 6 2 と同様の操作を行い、以下の検体を合成した。

実施例 4 6 3

N - [4 - (2 - ブタノイルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.52 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 7.06 -7.16 (4H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.77 (1H, s) , 10.45(1H, s).

実施例 4 6 4

N - { 4 - [2 - (4 - エトキシカルボニルブタノイル) アミノピリジン - 4 - イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.14 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74 (2H, tt, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.26 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.35 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.01 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m), 7.41 -7.49 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例 4 6 5

N - [4 - (2 - ニコチノイルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 6.75 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06 -7.18 (4H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 7.75 (1H, 2.4Hz), 8.22 (2H, m), 8.72 (2H, brs), 8.78 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例 4 6 6

N - { 4 - [2 - (4 - カルボキシブタノイル) アミノピリジン - 4 - イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - { 4 - [2 - (4 - エトキシカルボニルブチリル) アミノピリジン - 4 -

イル] オキシフェニル} - N' - (4-フルオロフェニル) ウレア 22mg、2N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml、メタノール 2ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80℃ で 20 分攪拌した。室温に戻した後、5N 塩酸水 0.4ml を加え、析出した固体を濾取し目的物の白色固体 16mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72 (2H, tt, J= 7.2Hz, J= 7.2Hz), 2.20 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.36 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.62 (1H, dd, J= 6.0Hz, J= 2.0Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.63 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.14 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.46(1H, s), 12.03(1H, s).

実施例 4 6 7

N-(4-{2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン-4-イル}オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン 100mg、をテトラヒドロフラン 5ml にとかし室温下 p-フルオロフェニルイソシアネート 0.075ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1 ついで酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール=10: 1) を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物を淡黄色粉末として 25mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.21 (2H, bs), 0.38 (2H, bs), 1.02 (1H, bs), 3.12 (2H, dd, J= 6.0Hz, 6.0Hz), 7.07-7.21 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.43-7.51 (2H, m), 7.56 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.49 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.83 (1H, t, J= 6.0Hz).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 7-1

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン

4-クロロ-2-カルボキシピリジン 2.0g、(アミノメチル) シクロプロパン塩酸塩 1.7g、1-エチル-3-(3-ジエチルアミノプロピル) カルボジイミド

塩酸塩 (WSC) 2.9g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 2.3g、トリエチルアミン 2.1ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製した。目的物を黄色油状物として 1.5g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.19-0.30 (2H, m), 0.36-0.43 (2H, m), 0.99-1.09 (1H, m), 3.15 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

製造例 4 6 7-2

2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル]-4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]ピリジン 1.5g、*p*-ニトロフェノール 2.0g ヒューニツヒ塩基 3.1ml、1-メチル-2-ピロリジノン 6.2ml を 160°C で 3 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製し、目的物の無色油状物 0.35g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.19-0.24 (2H, m), 0.36-0.41 (2H, m), 1.02 (1H, bs), 3.13 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

製造例 4 6 7-3

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン

2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル]-4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン 0.35g を鉄粉 0.7g、塩化アンモニウム 1.4g、エタノール 10ml、ジメチルホルムアミド 10ml、水 5ml の混合物に加え、100°C で 20 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し 0.37g の目的物を淡褐色油状物と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.20-0.30 (2H, m), 0.38-0.44 (2H, m), 0.99-1.10 (1H, m), 3.13 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 5.14-5.19 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.81 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

実施例 468

N- {4- [2- (ブチロイルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシフェニル} -N'-シクロプロピルウレア

フェニル N- {4- [2- (ブチロイルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシフェニル} カルバメート 0.116g、シクロプロピルアミン 0.034g、トリエチルアミン 0.041ml、テトラヒドロフラン 10ml を封管中 100℃で 1 時間加熱した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル）を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物 20mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.31 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48-2.58 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 10.82 (1H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 468-1

2-ブチロイルアミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1.0g、トリエチルアミン 1.8ml、テトラヒドロフラン 20ml の攪拌溶液中に室温下にブチロイルクロリド 0.93ml を滴下した。1 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し目的物を無色油状物として 0.6g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.99 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.73 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.25 (1H, brs), 8.30 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

製造例 4 6 8 - 2

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチリルアミノ) ピリジン

2 - ブチリルアミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン 0.6g、鉄粉 1.2g、塩化アンモニウム 2.8g、エタノール 10ml、ジメチルホルムアミド 10ml、水 5ml の混合物を 100°C で 10 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し、ついで濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去して 0.6g の目的物を淡黄固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.06-5.15 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.38 (1H, s).

製造例 4 6 8 - 3

フェニル N - {4 - [2 - (ブチロイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキフェニル} カルバメート

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチリルアミノ) ピリジン 0.3g、トリエチルアミン 0.14ml、テトラヒドロフラン 10ml の氷冷攪拌溶液中にフェニルクロロホルメート 0.14ml を滴下した。冷浴を取り除き室温で一晩攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.31 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.64 - 6.80 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 - 7.31 (3H, m), 7.41 - 7.48 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 10.72 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 4 6 9

1 - [4 - (5 - ジメチルアミノメチル - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - (3 - フルオロフェニル) ウレア

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア 5 0 m g に N , N - ジメチルメチレンアンモニウム沃化物 (Eschenmoser ' s salt) 2 9 . 5 m g 、 ジメチルホルムアミド 1 . 5 m l を加え、 1 0 0 ° C にて終夜攪拌した後、水を加えて、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮、減圧乾燥して N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール) に付し、表題化合物 2 0 m g を得た。

MS Spectrum (ESI) : 497 (M + 1)

¹H - NMR Spectrum : (DMSO - d₆) 2.26 (6H , s) , 3.64 (2H , s) , 6.73 - 6.80 (1H , m) , 6.85 (1H , s) , 7.08 - 7.58 (10H , m) , 8.00 (1H , d , J = 7.7 Hz) , 8.26 (1H , d , J = 0.9 Hz) , 8.82 (1H , s) , 8.92 (1H , s) , 12.54 (1H , brs)

実施例 4 7 0

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 3 8 m g をテトラヒドロフラン 0 . 8 m l に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) 0 . 2 m l を滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して、水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 2 6 m g を得た。

¹H - NMR Spectrum : (DMSO - d₆) 0.39 - 0.44 (2H , m) , 0.60 - 0.70 (2H , m) , 2.50 - 2.60 (1H , m) , 5.18 (2H , s) , 6.93 (1H , s) , 7.09 - 7.50 (10H , m) , 7.89 (2H , d , J = 8.1 Hz) , 7.92 (1H , s) , 8.13 (1H , d , J = 8.1 Hz) , 8.28 (1H , d , J = 1.0 Hz) , 12.60 (1H , brs)

実施例 4 7 1

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 24 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml、チオアニソール 0.1 ml を加え、45℃にて30分間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にした後、酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 15 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.39-0.44(2H,m), 0.60 -0.67(2H,m), 2.52 -2.60(1H,m), 6.80-6.88(3H,m), 7.12(1H, d, J=2.0Hz), 7.27(1H, dd, J=9.0Hz, J'=2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, s), 8.13(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=1.0Hz), 9.77(1H, brs), 12.50(1H, brs)

実施例 4 7 2

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル } - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 550 mg に、鉄粉 600 mg、塩化アンモニウム 1.1 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml、水 10 ml を加え 80-85℃にて1.5時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体を含むクルード 493 mg を得た。このクルードの中から 490 mg をトルエン 10 ml、アセトニトリル 10 ml に 90℃で溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート 0.3 ml を加え1時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 450 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.17(2H, s), 6.77(1H, dt, J= 2.9, 7.8Hz), 6.88 (1H, d, J=1.2Hz), 7.08-7.53 (14H, m), 7.88 (2H, d, J=9.1Hz), 8.25(1H, s), 8.75(1H, s), 8.98(1H, s), 12.56(1H, brs)

実施例 4 7 3

1-(3-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}ウレア

1-{4-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)ウレア 377 mg をトリフルオロ酢酸 4 ml、チオアニソール 0.4 ml に溶かし、45℃で40分間攪拌した。その後室温に戻して、炭酸カリウムを加え、アルカリ性にして酢酸エチルーテトラヒドロフラン(5:1)混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮乾固して表題化合物 310 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.70-6.80 (2H, m), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.52(7H, m), 7.75(2H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, s), 8.85(1H, s), 8.98(1H, s), 8.98(1H, s), 12.48(1H, brs)

実施例 4 7 4

1-(4-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア

1-(3-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}ウレア 114 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 44 mg (ca. 1 当量)、炭酸水素カリウム 63 mg (2.5 当量) を加え、50-60℃で16時間攪拌した。その後 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 17 mg、炭酸水素カリウム 20 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、同温度で終夜攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物を含むクルード固体 33 mg を得る。これを酢酸エチルで洗い、表題化合

物 5 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):555(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.96(6H, t, J=7.4Hz) 2.53(4H, q, J= 7.4Hz), 2.78(2H, t, J=6.2Hz), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.74 -6.88(2H, m), 7.02(2H, d, J=9.0Hz), 7.09-7.54(7H, m), 7.86(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, s), 8.83(1H, brs), 8.96(1H, brs), 12.50(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 4 7 4 - 1

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

4 - ニトロフェノール 3. 0 9 g に炭酸カリウム 2. 9 7 g、ジメチルホルムアミド 3 0 m l を加え 1 3 0 °C にて 1 0 分間攪拌した後、6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 2. 4 9 g を加え、1 3 0 °C で 5 時間、1 3 5 °C で終夜攪拌した。室温にした後、水を加え、析出した固体を濾取して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、エーテル、酢酸エチルを加えて、ソニケーションした。固体を濾取して表題化合物 1. 2 g を得る。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.18(2H, s), 6.99 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.08 -7.13(2H, m), 7.28-7.48(5H, m), 7.53 -7.60 (2H, m), 7.88-7.93(2H, m), 8.30 -8.35 (3H, m), 12.71(1H, brs)

実施例 4 7 5

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - {4 - [6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} ウレア

4 - クロロ - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 6 3 0 m g に 4 - ニトロフェノール 6 4 6 m g、炭酸カリウム 8 1 7 m g、ジメチルホルムアミド 6. 3 m l を加え 1 3 0 °C にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出して、有機層を水、飽和食塩水で洗い、

濃縮乾固し 510 mg の固体を得た。この固体に鉄粉 500 mg、塩化アンモニウム 1 g、エタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 3 ml を加え 80 °C にて 2 時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて、分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して 380 mg のクルードを得た。これにトルエン 5 ml、アセトニトリル 5 ml、テトラヒドロフラン 5 ml を加えて 100 °C で溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート 0.19 ml を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、エーテルで洗浄、減圧乾燥して表題化合物 40 mg を得た。

MS Spectrum(ESI;nega):509(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.85-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.42(1H, d, J=8.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.2Hz), 6.70-6.80(2H, m), 7.02-7.53(9H, m), 8.00(1H, s), 8.99(1H, s), 9.17(1H, s), 11.81(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 475-1

2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アミノ-酢酸エチルエステル塩酸塩 13.8 g (Liebigs Ann.Chem., 1895(1977) に記載の公知化合物) にエタノール 150 ml を加え 0 °C でナトリウムエトキシド 5.94 g (2-アミノ-酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 0.97 当量) を加えて、窒素雰囲気下で、10 分間攪拌した。そこへ、2-ブロモ-1-(4-ピロリジン-1-フェニル)-エタノン (ランカスター) 12 g を加えて、室温で 48 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて、ソニケーションし、固体を濾過して濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 4.82 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.88-1.98(4H, m), 3.16-3.24(4H, m), 4.06-4.14(2H, m), 5.52(2H, s), 6.13(1H, d, J=2.8Hz), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 10.48(1H, s)

製造例 475-2

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 4.80 gにギ酸8 ml、ホルムアミド31.8 ml、ジメチルホルムアミド15.9 mlを加え、140℃で48時間攪拌した後、室温で24時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物3.0 gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.86-2.00(4H, m), 3.08-3.13(4H, m), 6.54(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, s), 12.40(1H, brs)

製造例 475-3

4-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール1.9 gにオキシ塩化リン20 mlを加え、140℃で3時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残査に氷水を加え、重曹にて中和し、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物を含むクルード12 gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.86-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.60(2H, d, J=8.9Hz), 6.77(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(2H, d, J=8.9Hz), 8.46(1H, s), 12.70(1H, brs)

実施例 476

N-{4-[6-(メチルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルアミド(65 mg)とイソシアン酸 4-フルオロフェニル(0.05 ml)から実施例10の方法により表題化合物(85 mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 2.81-2.84(3H, m), 4.00(3H, s), 6.46(1H, s), 7.07-7.24(4H, m), 7.43-7.61(5H, m), 8.32-8.38(1H, m), 8.59-8.65(2H, m), 8.80(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発原料は以下の3工程で合成した。

製造例 476-1

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド (947 mg) より製造例 152-2 の方法により合成した7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニル クロリド をテトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、0℃に冷却した。ここに40%メチルアミン水溶液 (0.4 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (710 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.07-3.10(3H, m), 4.12(3H, s), 7.40-7.43(1H, m), 7.56(1H, s), 7.83(1H, brs), 8.73-8.77(1H, m), 9.13(1H, s)

製造例 476-2

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (492 mg) と4-ニトロフェノール (492 mg) より製造例 7 の方法により表題化合物 (736 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.76-2.82(3H, m), 4.02(3H, s), 6.86(1H, d, J=5.2 Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.56(1H, s), 8.32-8.38(2H, m), 8.45(1H, s), 8.76-8.79(1H, m)

製造例 476-3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (736 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (250 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.81-2.84(3H, m), 3.99(3H, s), 5.14-5.19(2H, m),

6.39(1H, d, J=5.2 Hz), 6.45(2H, d, J=8.4Hz), 6.92(2 H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, s), 8.30-8.38(1H, m), 8.57-8.61(2H, m)

実施例 4 7 7

N- { 4 - [6 - (メチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル]
オキシフェニル} - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (4 - アミノ - フェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド メチルアミド (6 5 m g) とフェニル N- (2 - チアゾリール) カーバメイト (4 9 m g) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 (3 2 m g) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.80-2.85(3H, m), 4.00(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.15(1H, m), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.35 -7.40(1H, m), 7.50(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8 Hz), 8.58-8.66(2H, m)

実施例 4 7 8

N- { 4 - [6 - (ジメチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル]
オキシフェニル} - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (1 0 0 m g) とフェニル N- (2 - チアゾリール) カーバメイト (6 0 m g) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 (6 0 m g) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.78(3H, s), 3.00(3H, s), 3.97(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05 -7.15(1H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.35 -7.39(1H, m), 7.48(1H, s), 7.60(2H, d, J=8.8 Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2 Hz)

出発物質は、以下の 3 工程で合成した。

製造例 4 7 8 - 1

4 - クロロ - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - カーボキシリック アシッド ジメチルアミド

7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (1 . 0 g) より製造例 1 5 2 - 2 の方法により合成した 7 - メトキシ - 4 - クロロ - キノリン - 6 - カルボニル クロリド をテトラヒドロフラ

ン (60 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。ここにジイソプロピルエチルアミン (1.6 ml) と 2.0 M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液 (3 ml) とを加え、室温で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表題化合物 (933 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.75(3H, s), 3.01(3H, s), 3.97(3H, s), 7.57(1H, s), 7.63(1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.93(1H, s), 8.78(1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

製造例 478-2

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)-キノリン-6-カルボキシリック アシッド ジメチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (933 mg) と 4-ニトロフェノール (737 mg) より製造例 10 の方法により表題化合物 (904 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.75(3H, s), 2.99(3H, s), 3.95(3H, s), 6.87(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.46(2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.55(1H, s), 7.94(1H, s), 8.33(2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)

製造例 478-3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド ジメチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (904 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (511 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) 2.90(3H, s), 3.18(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.75(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.45(1H, s), 8.27(1H, s), 8.57(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)

実施例 479

N-{4-[6-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノ リル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 341 で合成した N-[4-(6-カルボキシ-7-メトキシ-4-キノ

ノリル) オキシフェニル] - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (60 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解後、1 - エチル - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - カルボジイミド ハイドロクロライド (39 mg)、1 - ハイドロキシ - 1 *H* - ベンゾトリアゾール モノハイドレート (31 mg)、トリエチルアミン (30 μ l)、シクロプロピルアミン (0.05 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルで結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (29 mg) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.45-0.59(2H, m), 0.67-0.73(2H, m), 2.82-2.89(1H, m), 3.97(3H, s), 6.45(1H, d, J=5.2Hz), 7.08 -7.23(4H, m), 7.43 -7.50(3H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.32 -8.35(1H, m), 8.42(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, brs), 8.84(1H, brs)

実施例 480

N - [4 - (6 - アミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - *N*' - フェニルウレア トリフルオロアセテート

実施例 37 で合成した *N* - [4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - *N*' - フェニルウレア (100 mg) をエタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) と 50% パラジウム炭素 (50 mg) を加えて、水素気流下一晩攪拌した。パラジウム炭素を濾取した後、濾液を濃縮した。得られた残差をテトラヒドロフランで洗浄して、表記化合物 (70 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.02(3H, s), 4.24(2H, s), 6.64(1H, d, J=5.6 Hz), 6.94-6.99(1H, m), 7.21 -7.31(4H, m), 7.44 -7.49(2H, m), 7.53(1H, s), 7.62 -7.66(2H, m), 8.25(2H, brs), 8.48(1H, s), 8.76(1H, d, J=5.6 Hz), 8.87(1H, brs), 9.04(1H, brs)

実施例 481

N - [4 - (6 - アセチルアミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - *N*' - フェニルウレア

N - [4 - (6 - アミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ)

フェニル] - *N*'-フェニルウレア トリフルオロアセテート (40 mg) をピリジン (1.0 ml) と無水酢酸 (1.0 ml) に溶解し一晩室温で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた阻生成物を酢酸エチルで結晶化して表記化合物 (13 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.90(3H, s), 3.98(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.2 Hz), 6.93-6.99(1H, m), 7.18-7.30(4H, m), 7.40(1H, s), 7.45(2H, d, J=7.6 Hz), 7.59(2H, d, J=8.8 Hz), 8.06(1H, s), 8.38-8.44(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.2 Hz) 8.70(1H, s), 8.83(1H, s)

実施例 482

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-*N*'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミック アシッド フェニール エステル (80 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し、表記化合物 (33 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.41(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 6.78-6.81(1H, m), 7.04-7.09(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.16-8.23(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

製造例 482-1

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミック アシッド フェニール エステル

製造例 152-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリンより製造例 17 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 4.13(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.53(1H, d, J=5.6 Hz), 6.99-7.06(2H, m), 7.20-7.30(4H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.59(1H, s), 7.80(

1H, brs), 8.24(1H, brs), 8.68(1H, d, J=5.6Hz), 9.27(1H, s)

実施例 4 8 3

N- (2-フルオロ-4- [(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) -N'-(2-チアゾリル) ウレア

実施例 1 5 2-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (60 mg) とフェニル N-(2-チアゾリル) カーバメイト (60 mg) から実施例 2 2 4 に記載の方法で表題化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.02(3H, s), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.51(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.18-8.26(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

実施例 4 8 4

N- {4- [6-(メチルアミノ) カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル] オキシフェニル} -N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル エステル (80 mg) とシクロプロピルアミン (20 mg) より実施例 1 1 に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.39-0.43(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.50-2.58(1H, m), 2.84(3H, d, J=4.8Hz), 4.02(3H, s), 6.43-6.46(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.50(1H, s), 7.53-7.57(2H, m), 8.35-8.38(1H, m), 8.47(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2 Hz)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 8 4-1

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル エステル

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルアミド (53 mg) より製造例 1 7 に記載の方法で表記化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 3.08(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.12(3H, s), 6.48(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.14-7.29(6H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.89(1H, brs), 8.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.28(1H, s)

実施例 485

N -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- N' -シクロブチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッドフェニールエステル(73 mg)とシクロブチルアミン(28 mg)より実施例 11に記載の方法により表記化合物(28 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 2.52-2.67(2H, m), 2.72-2.87(2H, m), 2.14-2.26(2H, m), 4.01(3H, s), 4.04-4.18(1H, m), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02-7.08(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.15-8.26(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 486

N -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- N' -シクロペンチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッドフェニールエステル(80 mg)とシクロペンチルアミン(38 mg)より実施例 11に記載の方法により表記化合物(68 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 1.30-1.40(2H, m), 1.49-1.59(4H, m), 1.78-1.88(2H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.02-7.07(1H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.28(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 487

N -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- N' -(2-プロピル)ウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-

フルオロフェニール] カーバミック アシッド フェニール エステル (60 mg) とイソプロピルアミン (25 mg) より実施例 11 に記載の方法により表記化合物 (39 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.09(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.70-3.80(1H, m), 4.01(3H, s), 6.50-6.55(2H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.27(2H, m), 8.63-8.66(2H, m)

実施例 488

N -[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]- N' -シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル] カーバミックアシッド フェニルエステル (136 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.75-6.79(1H, m), 7.01-7.12(2H, m), 7.50(1H, s), 7.62(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.90-7.96(1H, m), 8.62-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

製造例 488-1

6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (1.0 g) と 4-ニトロ-3-メチルフェノール (810 mg) より表記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 6.80(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.28-7.32(1H, m), 7.41-7.43(1H, m), 7.54(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.13-8.16(1H, m), 8.55(1H, s), 8.72-8.76(1H, m)

製造例 488-2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミン

製造例 8 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.2 g) より表記化合物 (0.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.07(3H, s), 4.00(3H, s), 4.88-4.94(2H, m), 6.39(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70-6.71(1H, m), 6.77-6.88(2H, m), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.66(1H, s)

製造例 488-3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.38(3H, s), 4.12(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.49(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.76(1H, brs), 7.04-7.09(2H, m), 7.20-7.29(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.94(1H, brs), 8.64(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.29(1H, s)

実施例 489

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (140 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (103 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18-7.24(1H, m), 7.50-7.62(3H, m), 7.70-7.77(2H, m), 7.84(1H, brs), 8.07-8.14(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

製造例 4 8 9 - 1

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (900 mg) と 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェノールより表記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.03(3H, s), 6.91(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.72-7.87(3H, m), 8.01-8.05(1H, m), 8.27-8.32(1H, m), 8.58(1H, s), 8.75-8.79(1H, m)

製造例 4 8 9 - 2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミン

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (0.60 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (600 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (0.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.00(3H, s), 5.71(2H, brs), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.93-6.98(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.46-7.52(1H, m), 7.71(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.60-8.69(2H, m)

製造例 4 8 9 - 3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミンより製造例 1 4 1 - 1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ (ppm) 4.12(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.48(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.20-7.30(4H, m), 7.38-7.51(3H, m), 7.56(1H, s), 7.80(1H, brs), 8.27-8.31(1H, m), 8.70(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.26(1H, s)

実施例 490N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (3.0 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (120 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (60 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.60-0.65(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 4.01(3H, s), 6.23(1H, d, J=5.2Hz), 6.64 -6.69(1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.60 -7.69(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.60(1H, d, 5.2Hz), 8.71(1H, s)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 490-14-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (890 mg) と 4-ニトロ-2,3-ジメチルフェノール (940 mg) より表記化合物 (840 mg) を得た。次いで、6-カルバモイル-4-(2,3-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (840 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) とメタノール (25 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (840 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (639 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.92(3H, s), 2.02(3H, s), 4.00(3H, s), 4.82 -4.88 (2H, m), 6.22(1H, d, J=5.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 6.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.57(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s)

製造例 490-2[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメ

チルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミンより製造例141-1に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃-d₆) δ(ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.29(1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.01(1H, m), 7.20-7.25(4H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.54(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.80(1H, brs), 8.60(1H, d, J=5.6Hz), 9.36(1H, s)

実施例491N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン(0.06ml)をジメチルスルホキサイド(2.0ml)に加え、ここに[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシドフェニルエステル(100mg)を溶解し10分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物(60mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 0.40-0.44(2H, m), 0.63-0.67(2H, m), 2.04(3H, s), 2.17(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.29(1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78(1H, m), 7.02(1H, s), 7.51(1H, s), 7.58(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.83-7.88(2H, m), 8.62(1H, d, 5.2Hz), 8.72(1H, s)

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例491-14-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミン

4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール(1.0g)をジメチルスルホキサイド(5ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(1.0g)加えてしばらく攪拌した。ここに7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド(900mg)を加えて、100℃で6時間加熱した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻生成物を酢酸エチルで洗浄し表記化

合物 (135 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.91(3H, s), 2.03(3H, s), 4.01(3H, s), 6.26(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.57(1H, s), 6.77(1H, s), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.69(1H, s)

製造例 491-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.30(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.75(1H, brs), 6.94(1H, s), 7.18-7.32(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.82(2H, brs), 8.62(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.32(1H, s)

実施例 492

N-{4-[6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=10, 6.0\text{Hz}$), 4.30(1H, dd, $J=10, 4\text{Hz}$), 5.02(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2$), 7.10-7.17(3H, m), 7.35-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.09(1H, brs)

出発物質 は以下の 2 工程で合成した。

製造例 492-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (400 mg) にジメチルホルムアミド 6 ml、エピブロモヒドリン 1.3 ml、炭酸カリウム 380 mg を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (400 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd, $J=12$, 7.2Hz), 4.69(1H, dd, $J=12$, 2.4Hz), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d, $J=5.2$), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

製造例 492-2

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル (400 mg) ジメチルホルムアミド (2 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.15 ml) を加え、一晩室温で攪拌した。この反応溶液に水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (480 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m) 6.62(1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 493

N-{4-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (10

0 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とジエチルアミン (0.1 ml) を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.958(6H, t, J=7Hz), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 4.91(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 494

N- {4- [6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-(3-モルフォリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N- [4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] -N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とモルホリン 0.1 ml を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38-2.58(6H, m), 3.53-3.59(4H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 5.03(1H, d, J=4.8), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.60-8.64(1H, m), 8.73-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 495

N- {4- [6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

N- [4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオ

キシ) - 2 - フルオロフェニル] - *N*' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (120 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50 °C で 40 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール系) で精製し、表記化合物 (70 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4Hz), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, s), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05 (1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 495-1

N - [4 - (6 - シアノ - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル] - *N*' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 6 - カーボニトリル (100 mg) にジメチルスルホキサイド 1 ml とフェニル *N* - (2 - チアゾリール) カーバメイト (94 mg) を加え、80 °C で 90 分間加熱した。ここに水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (16 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, m), 4.17(1H, dd, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08 -7.20 (3H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

実施例 496

N - {4 - [6 - シアノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] - 2 - フルオロフェニル} - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - [4 - (6 - シアノ - 7 - オキシラニルメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル] - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (78 mg) にテトラヒドロフラン 1.5 ml とピペリジン (0.08 ml) を加え

て50℃で30分間加熱した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、表記化合物（32mg）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 4.94(1H, d, J=4.8Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

実施例 497

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア（345mg）より実施例496の方法により表記化合物（115mg）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.94(1H, d, J=4.8 Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例 497-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン（1000mg）にジメチルホルムアミド8ml、p-トルエンスルホン酸（2R）-グリシジル エステル（1000mg）、炭酸カリウム（940mg）を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチ

ルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物（659 mg）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd, $J=12$, 7.2Hz), 4.69(1H, dd, $J=12$, 2.4Hz), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

製造例 4 9 7 - 2

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 6 - カーボニトリル (1 5 0 m g) より製造例 4 9 2 - 1 に記載の方法に従って表記化合物 (2 0 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m) 6.62(1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 4 9 8

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [3 - ジエチルアミノ - (2 R) - 2 - ヒドロキシプロポオキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (2 0 0 m g) より実施例 4 9 3 の方法により表記化合物 (1 2 0 m g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96(6H, t, $J=7$ Hz), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=10$, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, $J=10$, 3.6Hz), 4.91(1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.61(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7

.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 499

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジメチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (40 mg) にテトラヒドロフラン 0.5 ml とジメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (Aldrich 社製) 0.2 ml を加えて室温で一晩攪拌した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.20(6H, m), 2.30-2.58(2H, m), 3.95-4.95(1H, m), 4.19(1H, dd, J=10, 5.6Hz), 4.29(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.99(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.64(1H, brs), 8.70-8.76(2H, m), 9.11(1H, brs)

実施例 500

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア (200 mg) にテトラヒドロフラン 4 ml とジエチルアミン 0.2 ml を加えて 50 °C で 2 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (60 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96(6H, t, J=7.0Hz), 2.40-2.70(6H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.2 Hz), 4.90-4.95(1H, m), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.11-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.6

2(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

製造例 5 0 0 - 1

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - *N* ' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 6 - カーボニトリル (3 0 0 m g) より実施例 4 9 5 に記載の方法により表記化合物 (3 7 0 m g) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, s), 4.17(1H, d, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0 Hz), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.20(2H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

実施例 5 0 1

N - (2 - フルオロ - 4 - { [6 - シアノ - 7 - (4 - ピペリジルメトキシ) - 4 - キノリル] オキシ } フェニル) - *N* ' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (6 - シアノ - 4 - { 3 - フルオロ - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ } キノリン - 7 - イルオキシメチル) ピペリジン - 1 - カーボキシリックアシド *tert*-ブチル エステル (3 9 5 m g) をトリフルオロ酢酸 (2 m l) に溶解し、10 分間室温で攪拌した。ここに水 2 0 m l を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (2 6 0 m g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.15-1.30(2H, m), 1.69-1.76(2H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.44-2.70(2H, m), 2.90-2.99(2H, m), 4.09-4.25(3H, m), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.14(3H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.59(1H, s), 8.10-8.17(1H, m), 8.70-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 5 0 1 - 1

4 - [4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノキノリン - 7

ーイルオキシメチル]ーピペリジンー1ーカーボキシリックアシド tertー
ブチル エステル

4ー(4ーアミノー3ーフルオロフェノキシ)ー6ーシアノー7ーヒドロキシ
キノリン(500mg) にジメチルホルムアミド4ml、tertーブチル 4
ー(ブロモメチル)ー1ーピペリジンカーボキシレート(708mg)、炭酸カリウム(467mg)を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エ
チルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(nーヘキサン:酢酸エチル)で精製し、表記化合物(398mg)を得た
。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.16-1.31(2H, m), 1.39(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.65-2.83(2H, m), 3.93-4.03(2H, m), 4.11-4.18(2H, m), 5.20-5.26(2H, m), 6.50(1H, d, J=5.2 Hz), 6.82-6.85(2H, m), 7.02-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

製造例501ー2

4ー(6ーシアノー4ー{3ーフルオロー4ー[3ー(4ーフルオロフェニル)
ウレイド]フェノキシ}キノリンー7ーイルオキシメチル)ピペリジンー1ーカ
ーボキシリックアシド tertーブチル エステル

4ー[4ー(4ーアミノー3ーフルオロフェノキシ)ー6ーシアノキノリンー
7ーイルオキシメチル]ピペリジンー1ーカーボキシリックアシド tertー
ブチル エステル(619mg)とイソシアン酸 4ーフルオロフェニル(0.
22ml)から実施例492の方法と同様にして表題化合物(500mg)を淡
黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.20-1.35(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.92-4.06(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.16(3H, m) 7.36-7.50(3H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.68-8.76(2H, m), 9.27(1H, brs)

実施例502

Nー{4ー[6ーシアノー7ー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)メトキシキ

ノリシン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

N- (2-フルオロ-4- {[6-シアノ-7- (4-ピペリジノメトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア (180 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) -メタノール (10 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5 ml)、酢酸 (0.04 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (43 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (130 mg) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13-1.47(2H, m), 1.73-1.92(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.16(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.59(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.62-8.68(1H, m), 8.72-8.76(2H, m), 9.08-9.15(1H, m)

実施例 503

N- {4- [6-シアノ-7- (ピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド *tert*-ブチル エステル (370 mg) より実施例 501の方法により表題化合物 (240 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.56(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.45-2.50(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.18-4.23(2H, m), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.65(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.74-8.79(2H, m), 9.06(1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 503-1

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル)

ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル

4- [4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-シアノキノリン-7-イルオキシメチル] ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.83(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

実施例 504

N- {4- [6-シアノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

N- {4- [6-シアノ-7- (ピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレアより実施例 502 に記載の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.46(2H, m), 1.70-1.93(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.17(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.73-8.76(2H, m)

実施例 505

N- {4- [6-シアノ-7- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) キノリン-6-カーボニトリルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10-1.20(1H, m), 1.43-1.96(5H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.16(3H, s), 2.61-2.67(1H, m), 2.80-2.87(1H, m), 4.15-4.19(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s)

, 8.20-8.26(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 505-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(400mg)にジメチルホルムアミド4ml、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド621mg、炭酸カリウム840mgを加え、120℃で3時間攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(60mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.10-1.20(1H, m), 1.45-1.95(5H, m), 2.03-2.14(1H, m), 2.14(3H, s), 2.56-2.68(1H, m), 2.78-2.88(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 5.23-5.28(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2 Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

実施例 506

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル(180mg)にトルエン(5ml)、アセトニトリル(1.5ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル(0.105ml)を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物(230mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 4.05(3H, m), 6.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, s), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, brs), 8.84(1H, brs)

出発物質は以下の4工程で合成した。

製造例 506-16-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール

7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (4.0 g) にトリフルオロ酢酸 (30 ml) とチオアニソール (3 ml) を加えて、70°C で 2 時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 4.0 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.94(3H, s), 6.93(1H, d, J=5.6Hz), 7.42(1H, s), 7.55-7.60(3H, m), 8.40(2H, d, J=10Hz), 8.71(1H, d, J=6Hz)

製造例 506-2トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール (1.0 g) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、トリフルオロメタンスルフォニックアシッド 4-ニトロフェニルエステル (640 mg) と炭酸カリウム (1.3 g) を加えて室温で 5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (1.0 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.04(3H, s), 7.01(1H, d, J=4.8Hz), 7.52-7.57(2H, m), 7.80(1H, s), 8.18(1H, s), 8.34-8.39(2H, m), 8.72-8.76(1H, m)

製造例 506-36-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル

トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル (500 mg) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (260 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 価) (130 mg) を加えて窒素気流下 110°C で 2 時間加熱攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$ 4.03(3H, s), 7.05(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.51 -7.56(2H, m), 7.68(1H, s), 8.34 -8.39(2H, m), 8.62(1H, s), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 506-4

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル (290 mg) を製造例 10 の方法で鉄還元し表記化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$ 4.05(3H, s), 5.19(2H, s), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.66(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 8.51(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 507

N-(4-[(7-カルバモイル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (43 mg) をジメチルスルホキサシド 1.5 ml に 80°C で溶解し、ここに 5N NaOH 水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を 1N HCl で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$ 4.00(3H, s), 6.58(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.06 -7.14(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.45 -7.53(2H, m), 7.55 -7.67(3H, m), 7.70(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.22(1H, s), 8.56(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 508

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (50 mg) より実施例 480 の方法で表記化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$ 4.01(3H, s), 4.21-4.26(2H, m), 6.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.08 -7.15(2H, m), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 -7.50(2H, m), 7.61(2H,

d, J=8.8Hz), 7.67(1H, s), 8.08(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.85(1H, brs), 8.95(1H, brs)

実施例 5 0 9

N-(4-[(7-アセチルアミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート (30 mg) を実施例 4 8 1 に記載の方法で表記化合物 (5 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.94(3H, s), 3.96(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.74(1H, s), 8.39-8.45(1H, m), 8.50(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, brs), 8.88(1H, brs)

実施例 5 1 0

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-(4-アミノフェノキシ)フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (28 mg) にトルエン (1 ml)、アセトニトリル (0.5 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.02 ml) を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.87(3H, s), 6.75(1H, d, J=5.6 Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.21-7.25(2H, m), 7.40(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.35(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発物質は以下の 5 工程で合成した。

製造例 5 1 0-1

5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1.3]ジオキサ-5-イリデンメチル)アミノ]フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

ランカスター社製のメチル 5-アミノ-2-フロエイト (4 g) をオルトギ

酸トリエチル (20 ml) とイソプロピルアルコール (20 ml) の混合溶液に加え、さらにメルドラム酸 (4.5 g) を加えて 100 °C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをイソプロピルアルコールで洗浄して表記化合物 (7.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.75(6H, s), 3.89(3H, s), 6.04-6.09(1H, m), 7.08-7.12(1H, m), 8.56-8.64(1H, m), 11.4-11.6(1H, m)

製造例 510-2

4-オキソ-4, 7-ジヒドロフロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

5-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ [1.3] ジオキサン-5-イリデンメチル) アミノ] フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (4.0 g) をダウサーム A (Dowtherm A) (30 ml) に加えて、200 °C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.86(3H, s), 6.77(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 8.18(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 11.85(1 H, brs)

製造例 510-22

4-クロロフロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-オキソ-4, 7-ジヒドロフロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (2.0 g) に塩化チオニル (8.0 ml) とジメチルホルムアミド (0.08 ml) を加え、一時間加熱環留した。放冷の後、減圧下濃縮し析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄して表記化合物 (2.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.92(3H, s), 7.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.49(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 510-3

4-(4-ニトロフェノキシ)-フロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-クロロフロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (1.0 g) にN-メチルピロリドン (4.0 ml) とジイソプロピルエチルアミン (1.3 ml)、パラニトロフェノール (822 mg) とを加えて140°Cで5時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これをテトラヒドロフランで再結晶し表記化合物 (70 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.87(3H, s), 7.04(1H, d, J=5.6Hz), 7.48 -7.53(2H, m), 7.59(1H, s), 8.32 -8.37(2H, m), 8.47(1H, d, J=5.6Hz)

製造例 5 1 0 - 4

4-(4-アミノフェノキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

の合成

4-(4-ニトロフェノキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (70 mg) を製造例 1 0 の方法で鉄還元し表記化合物 (55 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.86(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.64(2H, d, J=8.4Hz), 6.72(1H, d, J=6.0Hz), 6.93(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, s), 8.31(1H, d, J=6.0Hz)

実施例 5 1 1

N-(4-フルオロフェノキシ)-N'-[4-(2-ヒドロキシメチル-フロ[2.3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニール]ウレア

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (13 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、ここに水素化ホウ素リチウム (10 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。少量のアセトンを加えた後に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (10 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 5.52(1H, t, J=6.0Hz), 6.38(1H, s), 6.69(1H, d, J=5.6Hz), 7.07 -7.19(4H, m), 7.43 -7.49(2H, m), 7.51

-7.57(2H, m), 8.11(1H, d, J=5.4Hz), 8.11(1H, brs), 8.81(1H, br s)

実施例 5 1 2

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (40mg) にトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.03ml) を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (42mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 7.08-7.15(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.57(7H, m), 7.65(1H, s), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.50(1H, s), 8.74-8.81(2H, m)

出発原料は以下の4工程で合成した。

製造例 5 1 2-1

6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

J. Heterocyclic Chem., **35**, 1313 (1998) に記載の方法で合成した2-アミノ-5-フェニル-3-フロニトリル (1.8g) にホルムアミド (10ml) と無水酢酸2滴を加えて、200℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し表記化合物 (1.3g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 7.30(1H, s), 7.35-7.41(1H, m), 7.46-7.53(2H, m), 7.74-7.79(2H, m), 8.16(1H, m)

製造例 5 1 2-2

4-(4-ニトロフェノキシ-6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン

6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン (211mg) にジブロモメタン (1.2ml) と亜硝酸イソアミル (1.2ml) を加えて、80℃で30分間加熱攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。ここにジメチルホルムアミド (10ml) とパラニトロベンゼン (222mg) と炭酸カリウム (414mg) を加えて、80℃

で1時間加熱撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物(150mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) 7.43-7.67(5H, m), 7.76(1H, s), 7.98-8.03(2H, m), 8.34-8.39(2H, m), 8.56(1H, s)

製造例 5 1 2 - 3

4-(6-フェニールーフロ[2.3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-(4-ニトロフェノキシ-6-フェニールーフロ[2.3-d]ピリミジン(150mg))を製造例6の方法で鉄還元し表記化合物(50mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ 5.10(2H, brs), 6.59-6.63(2H, m), 6.91-6.96(2H, m), 7.42-7.56(4H, m), 7.91-7.95(2H, m), 8.47(1H, s)

実施例 5 1 3

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン(400mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、ここに1.5規定水酸化リチウム水溶液(2.5ml)を加えて、室温で3時間撹拌した。この反応溶液を1規定塩酸水溶液でpH4とし、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表記化合物(280mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) 3.94(3H, s), 6.37(1H, d, J=5.2Hz), 6.43-6.47(1H, m), 6.95-7.01(1H, m), 7.40-7.55(4H, m), 8.55-8.61(2H, m), 11.3(1H, brs)

中間体を以下のように合成した。

製造例 5 1 3 - 1

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

メチル 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシレート(WO 050405, P. 34, 8.5g, 33.77mmol)、5-ヒドロキシインドール(7g)、ジイソプロピルエチルアミン(8.9ml、N-メチルピロリドン(8.9ml)を混合し、130℃で5時間、ついで150℃で8時間加熱撹

拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム（ヘキサンー酢酸エチル系）で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶（3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44–7.52 (4H, m), 8.60–8.65 (2H, m), 11.29 (1H, s)

実施例 5 1 4

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン (100 mg) をジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解し、メトキシエチルアミン (0.04 ml)、トリエチルアミン (0.08 ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (198 mg) とを加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.29(3H, s), 3.46-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.41-7.54(4H, m), 8.42-8.45(1H, m), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 8.68(1H, s), 11.3(1H, brs).

実施例 5 1 5

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-(1-エチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)キノリン

60%水素化ナトリウム (10 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に加え、室温で攪拌し、ここに6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン (10 mg) を加え、さら

に 15 分間攪拌した。ここにエチルカルバミン酸 フェニルエステル (43 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (27 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.29(5H, m), 3.47-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.20-8.50(3H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.67(1H, s)

実施例 5 1 6

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 5 と同様の手順で 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用い表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.24(3H, s), 3.45-3.67(6H, m), 4.02(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.16-7.21(1H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.42-8.53(2H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s)

実施例 5 1 7

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.53-3.71(2H, m), 4.02(3H, s), 4.48-4.63(2H, m), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.48-7.53(2H, m), 8.57-8.63(2H, m), 8.66(1H, s), 11.6(1H, brs)

実施例 5 1 8

6-(2-フルオロエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカル

バモイル) インドール-5-イルオキシ) キノリン

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例515の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.32(2H, m), 3.56-3.68(2H, m), 4.02(3H, s), 4.47-4.65(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.22-8.27(1H, m), 8.34(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.57-8.66(3H, m).

実施例5196-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例514と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.38(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.44-6.48(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.40-7.54(4H, m), 8.49(1H, s), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.29(1H, brs), 11.45(1H, brs)

実施例5206-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例515の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 1.16(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.30(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.21-8.26(1H, m), 8.35(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.45(1H, brs)

実施例5216-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-シクロプロピルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)

シ) キノリンよりシクロプロピルカルバミン酸 フェニルエステルを用い、実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.58-0.65(2H, m), 0.70-0.77(2H, m), 2.73-2.82(1H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.89(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.28-8.36(2H, m), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.44(1H, brs)

実施例 5 2 2

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-アミノピリジンを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.08(3H, s), 6.39-6.48(2H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.43-7.60(4H, m), 7.83-7.89(1H, m), 8.25-8.38(2H, m), 8.60-8.80(2H, m), 10.70(1H, brs), 11.30(1H, brs)

実施例 5 2 3

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.27-3.30(2H, m), 4.10(3H, s), 6.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.21(2H, m), 7.53(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.83-7.89(1H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.22-8.38(4H, m), 8.65(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 10.70(1H, brs)

実施例 5 2 4

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ

) キノリンから実施例 5 1 5 と同様にして 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.50-3.68(2H, m), 3.84(3H, s), 3.97(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.17-7.22(1H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.46-8.53(1H, m), 8.58-8.64(2H, m)

実施例 5 2 5

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 3 と同様の手順で 2-フェニルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.50-3.70(2H, m), 3.94(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.18-7.22(1H, m), 7.42-7.55(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.46-8.52(1H, m), 8.54-8.64(2H, m)

実施例 5 2 6

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 4 と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.53-3.66(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.46-8.53(2H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.5(1H, brs)

実施例 5 2 7

6-イソブトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルボキシー-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例514と同様の手順でオ-イソブチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.93(6H, d), 1.90-2.00(1H, m), 3.52-3.67(2H, m), 3.70(2H, d, J=6.8Hz), 3.97(3H, s), 4.50-4.69(2H, m), 6.43(1H, d, J=5.6 Hz), 6.73(1H, d, J=4.0Hz), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, J=4.0Hz), 8.35(1H, d, J=9.2Hz), 8.41(1H, s), 8.45-8.55(1H, m), 8.61(1H, d, J=5.6Hz), 11.84(1H, brs)

実施例528

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]-N'-[(2-チアゾリル)ウレア]

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-[(チアゾール-2-イル)ウレア]より実施例495に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4Hz), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05(1H, brs)

実施例529

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]-N'-[(2-チアゾリル)ウレア]

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-[(チアゾール-2-イル)ウレア]より実施例496に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30-1.55(6H, m), 2.32-2.55(6H, m), 3.97-4.16(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.44(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.11-7.21(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.64(1H, s),

8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

実施例 5 3 0

N-〔2-フルオロ-4-〔〔6-シアノ-7-〔(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル〕オキシ〕-4-キノリル〕オキシ〕フェニル〕-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-〔〔6-シアノ-7-〔(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル〕オキシ〕-4-キノリル)オキシ〕フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 4 9 2 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.63-1.75(4H, m), 2.45-2.60(6H, m), 2.65-2.77(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 4.22(1H, d, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 5.04(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 5 3 0-1

〔2-フルオロ-4-〔〔6-シアノ-7-〔(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル〕オキシ〕-4-キノリル〕オキシ〕フェニル〕カーバミックアシド フェニルエステル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-〔(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル〕オキシキノリン-6-カーボニトリルより製造例 1 4 1-1 に記載の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.90-3.01(2H, m), 3.44-3.55(1H, m), 4.21-4.28(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.30(4H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.48-7.53(1H, m), 8.27(1H, brs), 8.65-8.73(2H, m)

製造例 5 3 0-2

N-(2-フルオロ-4-〔〔6-シアノ-7-〔(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル〕オキシ〕-4-キノリル)オキシ〕フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.04 ml) をジメチルスルホキサイド (3 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (212 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (150 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.78-2.79(2H, m), 3.45-3.50(1H, m), 4.20(1H, dd, J=12, 6.0Hz), 4.73(1H, dd, J=12, 2.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

実施例 531

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル) メトキシ]-4-キノリル] オキシ) フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 496 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.33-1.54(6H, m), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.95(1H, d, J=4.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.83-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

実施例 532

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-(2-チアゾリル) ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニルアミンより実施例 495 に記載の

方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.30-1.53(6H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.30-2.50(6H, m), 4.28-4.35(2H, m), 6.62(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.12-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.72-8.77(2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 2-1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(200mg)にジメチルホルムアミド(4ml)、1-(3-クロロプロピルピペリジン)塩酸塩(268mg)、炭酸カリウム(374mg)を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(80mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.38-1.64(6H, m), 2.07-2.18(2H, m), 2.37-2.48(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.24-4.34(2H, m), 6.47(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.77-6.92(3H, m), 7.46(1H, s), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 5 3 3

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミンより実施例 4 9 5 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.65-1.72(4H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.40-2.50(4H, m), 2.56-2.62(2H, m), 4.30-4.36(2H, m), 6.63(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 3 - 1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(300mg)にジメチルホルムアミド(4ml)、1-(3-クロロプロピルピロリジン)塩酸塩(376mg)、炭酸カリウム(553mg)を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(200mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 1.62-1.72(4H, m), 1.93-2.03(2H, m), 2.40-2.49(4H, m), 2.55-2.61(2H, m), 4.28-4.35(2H, m), 5.22-5.25(2H, m), 6.51(1H, d, J=4.8Hz), 6.82-6.90(2H, m), 7.06-7.12(1H, m), 7.56(1H, s), 8.68-8.72(2H, m)

実施例 5 3 4

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(44.5mg, 0.109mmol)とフェニルイソシアネートから実施例 1 1 と同様な手法により、表記化合物(19.8mg, 0.038mmol, 34.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.69 (4H, m), 2.59 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=5.6Hz), 4.38 (2H, t, J=5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.2Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.74-8.76 (2H, m), 9.53 (1H, d, J=4.4Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 4 - 1

7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シ

アノキノリン

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-シアノキノリン(5.462g, 18.53mmol)と4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例11と同様な手法により、表記化合物(4.794g, 11.10mmol, 59.9%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.74 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.34-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例534-24-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノキノリン(1.00g, 2.32mmol)から実施例83と同様な手法により、表記化合物(743mg, 2.17mmol, 93.9%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.73 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.71 (1H, br).

製造例534-34-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(743mg, 2.17mmol)から製造例6と同様な手法により、表記化合物(464mg, 1.49mmol, 68.5%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.62-5.65 (2H, m), 6.43 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例534-44-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

ノリン(200mg, 0.642mmol)と1-(2-クロロエチル)ピロリジン ヒドロクロリドから実施例7と同様な手法により、表記化合物(143mg, 0.350mmol, 54.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.84 (4H, m), 2.74 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=5.6Hz), 4.20-4.24 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=5.6Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 3 5

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(46.6mg, 0.114mmol)とフェニル N-(1,3-チアゾール-2-イル)カルバメートから実施例131と同様な手法により、表記化合物(5.7mg, 0.011mmol, 9.35%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.69 (4H, m), 2.61 (4H, m), 2.93 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.13-7.14 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=3.2Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 5 3 6

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(47.9mg, 0.117mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.019ml, 0.234mmol)、フェニル クロロフォルメート(0.030ml, 0.234mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.1ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取り、通風乾燥することにより表記化合

物 (12.6mg, 0.026mmol, 21.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.60 (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.33 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=2.8Hz), 8.75-8.77 (2H, m).

実施例 5 3 7

N—(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート (107mg, 0.191mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (20.7mg, 0.040mmol, 20.7%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (4H, m), 2.49-2.68 (6H, m), 2.72 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.33 (1H, dd, J=4.4, 10.4Hz), 5.03 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.33 (1H, m), 7.56-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=2.8Hz), 8.71-8.77 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 7-1

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (264mg, 0.847mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (201mg, 0.547mmol, 64.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.93 (1H, dd, J=2.4, 4.8Hz), 2.98 (1H, d

d, J=4.0, 4.8Hz), 3.50 (1H, m), 4.21 -4.24 (3H, m), 4.50 (1H, dd, J=3.2, 11.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 5 3 7—2

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(201mg, 0.547mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.456ml)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(235mg, 0.535mmol, 98.0%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 1.82 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 2.74 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 4.19 -4.27 (5H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 5 3 7—3

フェニル N—(2—クロロ—5—((6—シアノ—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ—4—キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(235mg, 0.535mmol)から製造例 1 7と同様な手法により、表記化合物(107mg, 0.191mmol, 35.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 2.20 (4H, m), 3.39-3.48 (5H, m), 4.11 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=4.8, 9.2Hz), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H

, m), 6.57-6.60 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.17-7.49 (6H, m), 8.17 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz).

実施例 5 3 8

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (72mg, 0.2mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (77.6mg, 0.157mmol, 77.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.56 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 8-1

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.517g, 10.0mmol) と 4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例 1 1 と同様な手法により、表記化合物 (2.114g, 5.44mmol, 54.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, d, J=2.8Hz), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=8.8Hz).

製造例 5 3 8-2

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.00g, 2.57mmol) にメタノール (30ml)、2 規定水酸化

ナトリウム水溶液(10ml)を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(897mg, 2.39mmol, 93.1%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=5.2Hz), 7.53 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 13.13 (1H, br).

製造例 538-3

N6-メチル-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(897mg, 2.39mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液(2.0ml), トリエチルアミン(1.0ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート(1.27g, 2.87mmol)を順次室温にて加えた後、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(928mg, 定量的)を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=5.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 538-4

N6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N6-メチル-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(928mg, 2.39mmol)から製造例6と同様な手法により、表記化合物(614mg, 1.72mmol, 71.7%)を淡灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.08 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.12 (3H, s), 4.17-4.21 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, br), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.23 (1H, s).

実施例 5 3 9

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.4mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物 (170.4mg, 0.352mmol, 88.0%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.82 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.30 (1H, br).

実施例 5 4 0

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (179mg, 0.50mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.061ml, 0.75mmol)、フェニル クロロフォルメート (0.094ml, 0.75mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.2ml) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物 (163.9mg, 0.372mmol, 74.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.62 (2H, m), 2.49-2.53

(1H, m), 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 6.90 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 -7.56 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=3.2Hz), 8.37 (1H, d, J=4.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 1

N 6 -メチル-4 - (4 -クロロ-3 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド

N 6 -メチル-4 - (3 -アミノ-4 -クロロフェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド(108mg, 0.30mmol)から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (71.9mg, 0.173mmol, 57.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.60 (3H, d, J=4.4Hz), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (3H, s), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.14 (1H, t, J=7.6Hz), 7.50 -7.54 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=2.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 2

N 6 -メチル-4 - (4 -クロロ-3 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド

N 6 -メチル-4 - (3 -アミノ-4 -クロロフェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド(107mg, 0.30mmol)から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (90.6mg, 0.211mmol, 70.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (3H, t, J=4.4Hz), 3.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.13 (1H, m), 7.50 -7.54 (2H, m), 8.14 -8.15 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 3

N - (2 -クロロ-4 - (6 -シアノ-7 - (((2 R) オキシラン-2 -イルメトキシ) -4 -キノリル) オキシ) フェニル) -N ' -シクロプロピルウレア

N - (4 - (6 -シアノ-7 -ヒドロキシ-4 -キノリル) オキシ-2 -クロロフェニル) -N ' -シクロプロピルウレア(873mg, 2.21mmol) と (2 R) オキシ

ラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7と同様の手法により表記化合物 (663mg, 1.47mmol, 66.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.48 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 4.72 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.65 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 5 4 4

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピペリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア

N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—((2R)オキシラン—2—イルメトキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア (113mg, 0.25mmol) に対してテトラヒドロフラン (2.5ml)、ピペリジン (0.25ml) を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.7mg, 0.108mmol, 43.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.48 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 2.56 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.93 (1H, d, J=4.0Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71-8.73 (2H, m).

実施例 5 4 5

N 6—メチル—4—(4—((4—フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 40%メチルアミン-メタノール溶液から表記化合物 (89.4mg, 0.188mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 3.28 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.08 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.42 -7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.8Hz), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 6

N 6-エチル-4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 2.0 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (87.0mg, 0.178mmol, 71.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13 (3H, t, J=7.2Hz), 3.28 (3H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, t, J=5.2Hz), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 7

N 6-（2-（1-ピロリジノ）エチル）-4-（3-クロロ-4-（（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-（3-クロロ-4-（（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol) と 1-（2-アミノエチル）ピロリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (42.9mg, 0.082mmol, 81.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.48-2.61 (7H, m), 3.43 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz)

, 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 8

N 6 - (2 - (1 - ピペリジノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 1 - (2 - アミノエチル) ピペリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (44.6mg, 0.083mmol, 82.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.43 -2.49 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.39 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

実施例 5 4 9

N 6 - (2 - プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2 - プロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (15.2mg, 0.032mmol, 32.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 (6H, d, J=6.8Hz), 2.56 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J= 2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 0

N 6-シクロペンチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とシクロペンチルアミンから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(34.3mg, 0.069mmol, 69.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.53 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.23 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.23 -8.27 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 1

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン(88.9 mg, 0.440 mmol)及びフェニルイソシアネート(52.4 mg, 0.440 mmol)をジメチルホルムアミド(2 ml)中、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(98.0 mg, 0.305 mmol, 69%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.66 (1H, s), 6.81 (2H, br s), 6.94 -6.99 (1H, m), 7.03 -7.08 (2H, m), 7.25 -7.32 (2H, m), 7.43 -7.52 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 1-1

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

2, 4-ジクロロピリミジン(2.98 g, 20.0 mmol)、4-ニトロフェノール(2

.78 g, 20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) 中、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 4) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (3.89 g, 15.5 mmol, 77 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.32 -7.37 (2H, m), 8.32-8.37 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J = 0.6$ Hz).

製造例 5 5 1 - 2

6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン

4 - クロロ - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン (1.04 g, 4.00 mmol) をアンモニア - エタノール溶液 (14%, 10 ml) 中、オートクレーブを用い、110°Cにて 15 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (306 mg, 1.32 mmol, 33 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.00 (2H, br s), 6.03 (1H, s), 7.25 -7.32 (2H, m), 8.26 -8.33 (3H, m).

製造例 5 5 1 - 3

6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン

6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン (306 mg, 1.32 mmol)、鉄粉 (369 mg, 6.60 mmol) 及び塩化アンモニウム (706 mg, 13.2 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80°Cにて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を濃縮し、表記化合物 (266 mg, 1.32 mmol, 100 %) を淡黄色結晶とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.05 (2H, br s), 5.55 (1H, s), 6.57 -6.62 (2H, m), 6.73 (2H, br s), 6.77 -6.82 (2H, m), 8.04 (1H, s).

実施例 5 5 2

N - (6 - (4 - (3 - フェニルウレイド) フェノキシ) ピリミジン - 4 - イル) アセタミド

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア (60.0 mg, 0.187 mmol) を無水酢酸 (1 ml) - ピリジン (1 ml) の混合溶媒中、60°C にて 18 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、メタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0 mg, 0.096 mmol, 52 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 6.94 -7.00 (1H, m), 7.10 -7.15 (2H, m), 7.25 -7.31 (2H, m), 7.44 -7.54 (5H, m), 8.49 (1H, d, $J = 0.4$ Hz), 8.72 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.94 (1H, s).

実施例 5 5 3

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (60.3 mg, 0.440 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (100 mg, 0.295 mmol, 65 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.66 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 6.81 (2H, br s), 7.04 -7.15 (4H, m), 7.44 -7.52 (4H, m), 8.07 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 8.84 (1H, s), 8.85 (1H, s).

実施例 5 5 4

N - (6 - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) ピリミジン - 4 - イル) アセタミド

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニルウレア) (60.0 mg, 0.176 mmol) から、実施例 5 5 2 と同

様の手法により、表記化合物 (56 mg, 0.147 mmol, 79 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 7.09-7.16 (4H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.94 (1H, s).

実施例 5 5 5

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレア

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (128 mg, 0.440 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85°Cにて18時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (75.0 mg, 0.188 mmol, 43 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.82 (2H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.44-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.16-8.19 (1H, m), 8.92 (1H, br s), 9.19 (1H, br s).

実施例 5 5 6

N-(6-(4-(3-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレイド)フェノキシ)ピリミジン-4-イル)アセタミド

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレア (50.0 mg, 0.125 mmol) から、実施例 5 5 2 と同様の手法により、表記化合物 (13 mg, 0.029 mmol, 24 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.50 (

1H, s), 9.01 (1H, br s), 9.28 (1H, br s), 10.95 (1H, s).

実施例 5 5 7

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及びフェニルイソシアネート (59.6 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105 mg, 0.327 mmol, 65 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.07 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.61 (2H, br s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.74 (1H, br s), 8.79 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 7-1

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (3.28 g, 20.0 mmol)、4-ニトロフェノール (2.78 g, 20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) 中、100°Cにて3時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (100 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (4.93 g, 18.5 mmol, 92 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.43 (1H, s), 7.25 (2H, br s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.28-8.34 (2H, m).

製造例 5 5 7-2

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (1.60 g, 1.32 mmol) をメタノール (30 ml) -テトラヒドロフラン (30 ml) の混合溶媒に懸濁し、水酸化パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液

; 酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (910 mg, 4.50 mmol, 75 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.01 (2H, br s), 5.93 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.50-6.60 (4H, m), 6.76-6.82 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 5 5 8

N - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (68.6 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105 mg, 0.309 mmol, 62 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.61 (2H, br s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.75-8.79 (2H, m).

実施例 5 5 9

N - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (3 - メチルスルホニルフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及び (3 - メチルスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (146 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 5 と同様の手法により、表記化合物 (96 mg, 0.240 mmol, 48 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.61 (2H, br s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.46-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.89 (1H, br s), 9.18 (1H, br s).

実施例 5 6 0

4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ

)—6—キノリンカルボキサミド (100mg) から実施例 1 1 と同様の手法により得られたフェニル N—(4—(6—カルバモイル—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシ—2—フルオロフェニル) カルバメートとシクロプロピルアミンから表記化合物 (22mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.49 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.18-8.22 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 5 6 1

1—[4—(7—ベンジロキシ—6—シアノキノリン—4—イロキシ)—2—メチルフェニル]—3—シクロプロピルウレア

製造例 1 7 と同様に 4—(4—アミノ—2—メチルフェノキシ)—7—メトキシキノリン—6—カルボキシリック アシッド アミド (2 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.73 g) を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様に 4—(4—アミノ—2—メチルフェノキシ)—7—メトキシキノリン—6—カルボキシリック アシッド アミド (2 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.64 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.50-2.56 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73-6.75 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.32-7.53 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 5 6 1—1

4—(4—アミノ—3—メチルフェノキシ)—7—ベンジロキシキノリン—6—カルボニトリル

製造例 3 9 5—1 と同様に 7—ベンジロキシ—4—クロロキノリン—6—カルボニトリル (5 g) と 4—アミノ—3—メチルフェノールから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.43 (2H,

s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 6.87 (1H, d, J=2.8Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.53 (2H, d, J=7.2Hz), 7.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 5 6 2

1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして 1 - [4 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノ - キノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (0 . 8 g) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 (0 . 5 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 6.32 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.74 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, d, J=5.2Hz), 8.57 (1H, s).

実施例 5 6 3

1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 2 8 4 - 1 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (5 0 0 m g) から表記化合物 (3 1 2 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, t, J=4.8Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.68 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.4Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 5 6 4

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - (2 R) - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピル - ウレア (5 5 m g) とピロリジンから表記化合物 (1 1 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.62-1.69 (4H, m), 2.44-2.56 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4 Hz, J=12Hz), 3.96-4.03 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.00 (1H, d, J=5.2Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 5

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロボキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (1 0 0 m g) とピペリジンから表記化合物 (8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.43-1.53 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.33-2.58 (7H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=10.4Hz), 4.94 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.79 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9.2Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 6

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ジエチルアミノ - (2 R) - 2 - ヒドロキシ
シープロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シ
クロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシ
ラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロ
プロピルウレア (5 5 m g) とジエチルアミンから表記化合物 (2 1 m g) を固
体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m),
0.91-1.00 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.43 -2.69 (7H, m), 3.91-4.00 (1H, m),
4.17-4.22 (1H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (1H, d
, J=2.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58
(1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.
71 (1H, s).

実施例 5 6 7

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリ
ン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4
- イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (6 0 m g)
と 1 - (3 - クロプロピル) ピロリジンから表記化合物 (2 3 m g) を固体と
して得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m),
1.62-1.69 (4H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.39 -2.45 (4H, m),
2.49-2.55 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.2Hz), 4.30 (2H, t, J=6.4Hz), 6.48 (1
H, d, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz),
7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz)
, 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 8

N - フェニル - N' - (4 - (6 - フェニルアミノピリミジン - 4 - イルオキシ
) フェニル) ウレア

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン (55.6 mg, 0.200 mmol) 及びフェニルイソシアネート (26.1 mg, 0.220 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.0 mg, 0.174 mmol, 87 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95 -7.02 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.25 -7.34 (4H, m), 7.44 -7.50 (2H, m), 7.50 -7.56 (2H, m), 7.58 -7.63 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.54 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 6 8 - 1

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン

4-クロロ-6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (508 mg, 2.00 mmol) 及びアニリン (559 mg, 6.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (5 ml) 中、90 °C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (508 mg, 1.65 mmol, 82 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.21 -7.35 (5H, m), 7.40 -7.46 (2H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.35 (1H, s).

製造例 5 6 8 - 2

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン (508 mg, 1.65 mmol)、鉄粉 (461 mg, 8.25 mmol) 及び塩化アンモニウム (882 mg, 16.5 mmol) をエタノール (16 ml) -水 (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、8

0°Cにて20分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (387 mg, 1.39 mmol, 84 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.64 (2H, br s), 6.17 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.67-6.73 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 0.8 Hz).

実施例 569

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-フェニルアミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミン (55.6 mg, 0.200 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (63.8 mg, 0.220 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (77.0 mg, 0.162 mmol, 81 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.93 (1H, br s), 9.19 (1H, br s), 9.54 (1H, s).

実施例 570

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン (194 mg, 0.600 mmol) 及びフェニルイソシアネート

(78.6 mg, 0.660 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (250 mg, 0.564 mmol, 94 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 6.03 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.34 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.73 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.56 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 570-1

N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.33 g, 9.25 mmol)、4-(メチルチオ)アニリン (1.29 g, 9.25 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.79 g, 13.9 mmol) を 1-メチルピロリドン (10 ml) 中、80°C にて 18 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (620 mg, 1.75 mmol, 19 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.99 (1H, br s), 7.23-7.34 (6H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.34 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

製造例 570-2

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスル

ファニルフェニルアミン

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-メチルスルファニルフェニルアミン (620 mg, 1.75 mmol)、鉄粉 (489 mg, 8.75 mmol) 及び塩化アンモニウム (936 mg, 17.5 mmol) をエタノール (16 ml) -水 (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80°Cにて1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (392 mg, 1.21 mmol, 69 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 6.10 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, br s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.0 Hz).

実施例 571N- (3-メチルスルホニルフェニル) -N' - (4- (6- (4-メチルスルファニルフェニルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) ウレア

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-メチルスルファニルフェニルアミン (194 mg, 0.600 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (192 mg, 0.660 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85°Cにて18時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (297 mg, 0.569 mmol, 95 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.04 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.92 (1

H, s), 9.17 (1H, s), 9.56 (1H, s).

実施例 5 7 2

N-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (180 mg, 0.406 mmol) 及び 3-クロロ過安息香酸 (200 mg, 0.812 mmol) をジクロロメタン (6 ml) 中、室温にて 12 時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (137 mg, 0.288 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.06 (1H, s).

実施例 5 7 3

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア (230 mg, 0.441 mmol) から、実施例 5 7 2 と同様の手法により、表記化合物 (157 mg, 0.284 mmol, 64 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.47 (1H, d, J

= 1.0 Hz), 8.95 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.06 (1H, s).

実施例 5 7 4

N-(4-(6-(4-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、130℃にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (33.0 mg, 0.079 mmol, 40 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.00 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.68 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.56 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 7 4-1

4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.52 g, 10.0 mmol)、鉄粉 (2.79 g, 50.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (5.35 g, 100 mmol) をエタノール (100 ml) - 水 (25 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、エタノール-酢酸エチルの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.74 g, 7.85 mmol, 79 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.71 (2H, br s), 6.70-6.75 (2H, m), 6.84

(1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 8.60 (1H, s).

製造例 5 7 4-2

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (663 mg, 3.00 mmol) 及びフェニルイソシアネート (393 mg, 3.30 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、エタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (988 mg, 2.91 mmol, 97 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.94-7.00 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 8.65 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s).

実施例 5 7 5

N-(4-(6-(3-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3-フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、150℃にて 90 分間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (43.0 mg, 0.104 mmol, 52 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.83 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.76 (1H, s).

実施例 5 7 6

N-(4-(6-(2-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ

）フェニル）－N’－フェニルウレア

N－（4－（6－クロロピリミジン－4－イルオキシ）フェニル）－N’－フェニルウレア（68.0 mg, 0.200 mmol）及び2－フルオロアニリン（111 mg, 1.00 mmol）を1－メチルピロリドン（1 ml）中、170℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝3：2）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（26.0 mg, 0.062 mmol, 31 %）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.17 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.32 (1H, s).

実施例 5 7 7

N－（4－（6－（3，5－ジフルオロフェニルアミノ）ピリミジン－4－イルオキシ）フェニル）－N’－フェニルウレア

N－（4－（6－クロロピリミジン－4－イルオキシ）フェニル）－N’－フェニルウレア（68.0 mg, 0.200 mmol）及び3，5－ジフルオロアニリン（129 mg, 1.00 mmol）を1－メチルピロリドン（1 ml）中、170℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（17.5 mg, 0.040 mmol, 20 %）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 6.95-

7.00 (1H, m), 7.13 -7.19 (2H, m), 7.27 -7.33 (2H, m), 7.38 -7.50 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.94 (1H, s)

実施例 5 7 8

N-フェニル-N'-(4-(6-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア塩酸塩

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3,4,5-トリメトキシアニリン (183 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、150℃にて 2 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、1 N-塩酸を用い塩酸塩とした後、メタノールに懸濁させ、これを酢酸エチルで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (50.0 mg, 0.095 mmol, 48 %) を淡緑色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.61 (3H, s), 3.74 (6H, s), 6.03 (1H, s), 6.90 (2H, s), 6.95 -7.00 (1H, m), 7.10 -7.16 (2H, m), 7.27 -7.33 (2H, m), 7.45 -7.50 (2H, m), 7.50 -7.55 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.55 (1H, s).

実施例 5 7 9

1-(4-(6-(N-メチル-N-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び N-メチルアニリン (107 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、130℃にて 36 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 1 :

1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (38 mg, 0.092 mmol, 46 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.42 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.95 -7.03 (3H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.41 -7.50 (6H, m), 8.27 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, s).

実施例 5 8 0

N - (5 - クロロ - 2 - チアゾリル) - N' - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 1 4 5 と同様の手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 5 - クロロ - 2 - チアゾリルカルバメートから表記化合物 (66.0mg, 0.128mmol, 64%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.43 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.01 (1H, s).

実施例 5 8 1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - シクロプロピル - 2 - チアゾリル) ウレア

実施例 1 4 5 と同様の手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2 - アミノ - 4 - シクロプロピルチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 4 - シクロプロピル - 2 - チアゾリルカルバメートから表記化合物 (88.0mg, 0.169mmol, 85%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.75 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6

.72 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 10.84 (1H, br s).

実施例 5 8 2

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から表記化合物 (65.0mg, 0.162mmol, 50%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.68 (3H, d, J=4.4Hz), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.0Hz), 6.88 (1H, q, J=4.4Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.0Hz).

実施例 5 8 3

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 2M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (92.0mg, 0.221mmol, 68%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 3.14 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23 (1H, d, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 4

4 - (3 - クロロ - 4 - (1 - プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル -

7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) とプロピルアミンから表記化合物 (111mg, 0.258mmol, 80%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.47 (2H, m), 3.08 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 5

4-(3-クロロ-4-(シアノメチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから表記化合物 (107mg, 0.251mmol, 77%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, t, J=6.0Hz), 7.53 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.8Hz), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 6

4-(3-クロロ-4-(2-シアノエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 3-アミノプロピオニトリルから表記化合物 (109mg, 0.248mmol, 76%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.72 (2H, t, J=6.4Hz), 3.41 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.37 (1H, t, J=6.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.8

6 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 9

4 - (3 - クロロ - 4 - (c i s - 2 - フルオロ - シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (15 0mg, 0.324mmol) と c i s - 2 - フルオロシクロプロピルアミン トシレート から表記化合物 (39.0mg, 0.088mmol, 27%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.82 (1H, m), 1.11 (1H, m), 2.68 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.78 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (1H, dd, J =2.8, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=3.6Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 9 0

4 - (3 - クロロ - 4 - (アミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (10 0mg, 0.22mmol) とアンモニア水 (2 m l) から表記化合物 (61.0mg, 79%) を淡赤色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 5 9 1

N - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - チアゾール - 2 - イルウレア

4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニルカルバミン酸

フェニルエステル (208 mg, 0.500 mmol) 及び 2-アミノチアゾール (100 mg, 1.00 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて 1 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (150 mg, 0.355 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02-4.05 (6H, m), 6.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.16 -7.22 (2H, m), 7.40 -7.44 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 591-1

4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル

WO 97/17329 の方法により得られる 4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン (2.96 g, 10.0 mmol) 及びトリエチルアミン (1.21 g, 12.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.72 g, 11.0 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.50 g, 6.00 mmol, 60 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16 -7.28 (5H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 8.49 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 5 9 2N-シクロプロピル-N'-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル (104 mg, 0.250 mmol) 及びシクロプロピルアミン (28.5 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (76 mg, 0.200 mmol, 80 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.70-0.75 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.04-4.07 (6H, m), 4.93 (1H, s), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.99 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 3N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-チアゾール-2-イルウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル (109 mg, 0.250 mmol) 及び 2-アミノチアゾール (50.0 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85℃にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (95.0 mg,

0.216 mmol, 86 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 -7.04 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.30 -8.36 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 9 3 - 1

4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル

特開平 11-158149 の方法により得られる 4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルアミン (3.55 g, 9.17 mmol) 及びピリジン (3.63 g, 45.8 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.51 g, 9.64 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.30 g, 5.29 mmol, 58 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 -7.05 (2H, m), 7.18 -7.30 (4H, m), 7.40 -7.46 (3H, m), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, br s), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 4

N - シクロプロピル - N' - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル (109 mg, 0.250 mmol) 及びシクロプロピルアミン (28.5 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、室温にて 2

時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 50 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（73 mg, 0.183 mmol, 73 %）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.71-0.76 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 5

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-（2-エトキシエトキシ）-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（206mg, 0.499mmol）と2-エトキシエチルブロミドから表記化合物（96.0mg, 0.198mmol, 39.7%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, q, J=7.2Hz), 3.83 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 5 9 6

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-シクロプロピルメトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（206mg, 0.499mmol）とブロモメチルシクロプロパンから表記化合物（61.4mg,

0.132mmol, 26.4%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41-0.47 (4H, m), 0.60-0.69 (4H, m), 1.39 (1H, m), 2.56 (1H, m), 4.14 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.49 -7.50 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, s).

実施例 5 9 7

4 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (73mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (37mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.65 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.45-6.46 (1H, m), 6.51-6.52 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.17 -8.22 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m).

実施例 5 9 8

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (69mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (38mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.50-6.52 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.19 -8.24 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 -8.65 (2H, m).

実施例 5 9 9

tert-ブチル 4-((((4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド) (171mg, 0.40mmol) をジメチルホルムアミド(4ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、tert-ブチル 4-アミノメチル-1-ピペリジンカルボキシレート (171mg, 0.80mmol), トリエチルアミン(0.2ml), 1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (265mg, 0.60mmol) を順次室温にて加えた後、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (249mg, 定量的) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.05 (2H, m), 1.22 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 -7.24 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.39 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 600

N6-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-((((4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (249mg, 0.40mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残査をテトラヒドロフラン (5ml) -メ

タノール(5ml)に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5ml)、酢酸(0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(50mg, 0.8mmol)を室温にて順次加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(125.6mg, 0.233mmol, 58.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 601

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例7と同様の手法により、N6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(225.5mg, 0.528mmol)と tert-ブチル 4-(ブROMOMETHYL)-1-PIPERIDINECARBOXYLATE から表記化合物(188.4mg, 0.302mmol, 57.1%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13-1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.99 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=4.8Hz), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 602

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)

カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 6 — (エチルアミノカルボニル) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6 — エチル — 4 — (3 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — ヒドロキシ — 6 — キノリンカルボキサミド) (170.5mg, 0.387mmol) と tert — ブチル 4 — (ブロモメチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (155.4mg, 0.244mmol, 63.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.10 -1.16 (4H, m), 1.27 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.20 -3.40 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.20-8.27 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 0 3

N 6 — メチル — 4 — (3 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — ((1 — メチル — 4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミド

tert — ブチル 4 — (((4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 6 — (メチルアミノカルボニル) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート (179.0mg, 0.287mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1:1) で 5 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフラン (5ml) — メタノール (5ml) に溶解させ、37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (36mg, 0.57mmol) を室温にて順次加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (101.0mg, 0.188mmol, 65.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.08 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19 -7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 604

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(エチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (147.2mg, 0.231mmol) から実施例 603 と同様な手法により、表記化合物 (82.6mg, 0.150mmol, 64.8%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.14 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.36 (2H, m), 1.75 -1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.08 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20-7.23 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.22-8.27 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 605

1-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-クロロフェニル]-3-エチルウレア

製造例 17 と同様の操作により 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル (1.78 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.51 g) を固体として得た。次に、実施例 11 と同様にしてカルバメイト (1.5 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.06 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.08 -3.16 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd,

J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2Hz), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 6 0 6

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - フェニル) - 3 - エチルウレア

製造例 2 1 と同様にして 1 - (4 - (7 - ベンジルオロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - エチルウレア (1 g) をトリフルオロ酢酸とチオアニソールで処理して脱保護し、得られたヒドロキシ体 (0.48 g) を実施例 5 4 3 と同様に処理して表記化合物 (0.31 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (1H, dd, J=2.8Hz, J=5.2Hz), 2.91 (1H, t, J=4.8Hz), 3.80 - 3.16 (2H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2Hz, J=11.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 6 0 7

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア

実施例 5 4 4 と同様にして 1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - フェニル) - 3 - エチルウレア (110 mg) とピロリジンから表記化合物 (38 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2Hz), 1.62 - 1.72 (4H, m), 2.44 - 2.56 (5H, m), 2.67 - 2.73 (1H, m), 3.08 - 3.16 (2H, m), 3.97 - 4.04 (1H, m), 4.17 - 4.23 (1H, m), 4.25 - 4.32 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=4.4Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 - 7.03 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d,

J=2.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 608

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア (100 mg) とジエチルアミンから表記化合物 (12 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.57 (5H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.6Hz, J=13.2Hz), 3.08-3.16 (2H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.2Hz, J=10Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10Hz), 4.88-4.93 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=4.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 609

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア (100 mg) とピペリジンから表記化合物 (46 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.32-1.39 (2H, m), 1.44-1.53 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.99-4.07 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2Hz, J=10.4Hz), 4.93 (1H, d, J=4.4Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 6 1 0

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニ
ル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) -
3 - シクロプロピルウレア

4 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェノ
キシ) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2,
3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン
酸 tert - ブチルエステル 37 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶かし、室
温で 2 時間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ
性にして、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃
縮乾固して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

実施例 6 1 1

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ)
フェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フ
ェニル) - 3 - シクロプロピルウレア

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェ
ニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} - 2 - フェ
ニル) - 3 - シクロプロピルウレア 24 mg にメタノール 2 ml、塩化メチレン
2 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.05 ml、酢酸 4.4 μl を加え攪
拌下にトリアセトキシボロヒドリド 30 mg を加え、室温で 40 分間攪拌した。
水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン 5 : 1 混合溶媒で抽出後、濃縮、N
H シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、12 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

実施例 6 1 2

4 - {4 - [4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェノキシ]
- 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3
- d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシメチル} ピペリジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチルエステル

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア 60 mg に 4 - ブロモメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 38 mg と炭酸カリウム 59 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、70 - 75℃で6時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 63 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):786(M+23),

実施例 6 1 3

4 - (2, 3 - ジメチル - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2, 3 - ジメチルフェニル) カルバメート (56mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (30mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.64 (3H, d, J=3.2Hz), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=5.2Hz), 6.28 (1H, d, J=4.4Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.85 (3H, m), 8.59 (1H, d, J=4.8Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 1 4

4 - (2, 3 - ジメチル - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2, 3 - ジメチルフェニル) カルバメート (55mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (33mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.54 (3H, t, J=7Hz), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=4.8Hz), 6.41 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (2H,

brs), 7.85 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 1 5

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(372.0mg, 0.90mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド(9ml)を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン(1ml)を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:メタノール=95:5)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(133.3mg, 0.247mmol, 27.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.45-2.59 (6H, m), 2.69 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.19 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 6 1 6

N-{[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン(100mg, 0.2982mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルウレア(100mg, 0.2917mmol), ジイソプロピルエチルアミン(0.1ml, 0.4375mmol)をN-メチ

ルピロリドン (0.1 ml) に溶解し、150℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で精製し、得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて懸濁させ、これをヘキサンで希釈、沈殿を濾取し、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.023 mmol, 7.95%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 4.02(3H, s), 6.71(1H, d, J = 5.2 Hz), 7.05(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 7.28(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.39-7.44(3H, m), 7.51(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.70(1H, d, J = 5.2 Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 616-1

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-アミノ-3-クレゾール (10 g, 81.20 mmol) をジメチルスルホキシド (80 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (3.25 g, 81.20 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (4.83 ml, 40.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、紫色油状物として標題化合物 (6.55 g, 30.72 mmol, 75.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.36(2H, brs), 4.99(2H, s), 6.61(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.69(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 6.75(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.30(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.37(2H, t, J = 6.8 Hz), 7.42(2H, d, J = 6.8 Hz).

製造例 6 1 6 - 2N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (6.55 g, 30.72 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml), メタノール (60 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (4.58 g, 30.72 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。ここに N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、析出していた結晶を完全に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.32 g, 61.44 mmol) を少量ずつ加え (内温上昇)、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (4.364 g, 19.20 mmol, 62.49%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.86(3H, s), 4.99(2H, s), 6.24(1H, d, J = 9.6 Hz), 6.79-6.81(2H, m), 7.30(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.37(2H, t, J = 6.8 Hz), 7.43(2H, d, J = 6.8 Hz).

製造例 6 1 6 - 3N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (2.64 g, 11.61 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (1.16 g, 29.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下 85℃ で 45 分間攪拌した。ここにフェニル N-(4-フルオロフェニル) カルバメート (3.50 g, 12.76 mmol) を加え、さらに窒素雰囲気下 85℃ で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で粗精製し、黄色油状物として N'-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-フルオロフェ

ニル) -N'-メチルウレア (2.66 g) を得た。これをメタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶をエタノールに懸濁、ジエチルエーテル、ヘキサンで希釈後、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として標題化合物 (0.83 g, 3.0258 mmol, 41.86%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07(3H, s), 3.04(3H, s), 6.63(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.67(1H, s), 6.97-7.03(3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.54(1H, brs), 9.46(1H, s).

実施例 6 1 7

N- {[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} } -N'-(4-フルオロフェニル) -N-メチルウレア

6-シアノ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (90 mg, 0.3038 mmol), N-(4-フルオロフェニル) -N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) -N-メチルウレア (100 mg, 0.3646 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.3646 mmol) を加え、85℃で1時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、ピンク色結晶として標題化合物 (80 mg, 0.1502 mmol, 49.44%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 5.46(2H, s), 6.76(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.29(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34-7.46(6H, m), 7.54(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.72(1H, s), 7.91(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.77(1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 6 1 8

N- {[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} } -N'-(4-フルオロフェニル) -N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (41 mg, 0.1744 mmol), N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (57 mg, 0.2048 mmol) をジメチルスルホキシド (1.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (8.4 mg, 0.2093 mmol) を加え、85℃で0.5時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を更にアセトン：ジエチルエーテル＝1：2に懸濁させた後、再び結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、黄色結晶として標題化合物 (46 mg, 0.0961 mmol, 55.13%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.44(3H, s), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99(1H, brs), 7.10(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.34(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47(1H, s), 7.59(2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.69(1H, brs), 7.81(1H, brs), 8.59(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 618-1

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (10 g, 63.65 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (2.68 g, 67.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (7.6 ml, 63.65 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取、水で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物の粗結晶 (16.06 g, quant.) を得た。更に精製することなく、次の反応に用いた。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.25(2H, s), 7.04(1H, dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz), 7.32-7.42(3H, m), 7.46(2H, d, J = 6.8 Hz), 8.15(1H, t, J = 9.2 Hz).

製造例 618-2

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン粗結晶 (16.06 g, 6

3.65 mmol) をエタノール (1000 ml), 水 (200 ml) に溶解し、電解鉄粉 (14.0 g, 254.60 mmol), 塩化アンモニウム (27.2 g, 509.20 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応溶液を室温近くまで冷却し、不溶物を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (11.25 g, 51.78 mmol, 81.35%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.44(2H, brs), 4.98(2H, s), 6.10(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 6.68-6.74(2H, m), 7.30-7.43(5H, m).

製造例 618-3

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾリル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (11.25 g, 51.78 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (8.11 g, 54.37 mmol) を加えて室温で10時間攪拌した。析出している結晶を濾取し、結晶をエタノールで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (12.01 g, 34.47 mmol, 66.57%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.92(2H, s), 6.07(2H, d, J = 6.8 Hz), 6.64(1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz), 6.78(1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz), 6.82(1H, m), 6.99(1H, t, J = 9.2 Hz), 7.24-7.38(6H, m), 7.53(1H, t, J = 8.4 Hz), 7.99(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.10(1H, d, J = 8.4 Hz).

製造例 618-4

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾリル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (14.13 g, 40.56 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml), メタノール (150 ml), エタノール (50 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.06 g, 81.12 mmol) を加え、

室温で2.5時間攪拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム(0.78 g, 20.28 mmol)を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、淡黄色結晶として標題化合物(5.98 g, 26.31 mmol, 64.87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.64(3H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.97(2H, s), 5.02(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.55(1H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.68(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79(1H, $J = 13.2$ Hz), 7.25 -7.50(5H, m).

製造例 618-5

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン(250 mg, 1.0805 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(65 mg, 1.6207 mmol, 60% in oil)を加え、窒素雰囲気下95℃で45分間攪拌した。ここに4-フルオロフェニルイソシアネート(0.14 ml, 1.1836 mmol)を加え、窒素雰囲気下85℃で0.75時間攪拌した。さらに4-フルオロフェニルイソシアネート(0.14 ml, 0.5094 mmol)を加え、窒素雰囲気下85℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、淡黄色油状物として標題化合物(0.105 g, 0.2881 mmol, 21.67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.44(3H, s), 5.01(2H, s), 6.90(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.78(1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz), 6.91(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19(2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.30 -7.46(5H, m).

製造例 618-6

N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

ル) -N-メチルウレア

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (105 mg, 0.2881 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で0.75時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。析出した結晶をジエチルエーテルに懸濁後、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥し、無色結晶として標題化合物 (57 mg, 0.2048 mmol, 71.10%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07(3H, s), 6.41(1H, d, J = 1.6 Hz), 6.54(1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.00(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.53(2H, dd, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz).

実施例 619N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(メトキシ)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 塩酸 O-メチルヒドロキシルアミン (16 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0454 mmol, 46.71%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 3.75(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.82(1H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J = 5.0 Hz), 11.46(1H, s).

実施例 620N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-エトキシエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N- {[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}] - N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-エトキシエチルアミン (17 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (33 mg, 0.0684 mmol, 70.93%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39-0.44(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 1.14(3H, t, J = 6.6 Hz), 2.57(1H, m), 3.46-3.55(6H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.33(1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.53(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.46(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.63(1H, s), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 621

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-フルオロシクロプロピル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}]ウレア

N- {[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}] - N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-フルオロシクロプロピルアミン・トシル酸塩 (39 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・エタノール系) で精製し、得られた結晶をアセトン：ジエチルエーテル = 1 : 3 に懸濁させ、を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (12 mg, 0.0256 mmol, 26.35%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05-1.18(2H, m), 2.56(1H, m), 2.93(1H, m), 4.01(3H, m), 4.54-4.93(1H, m), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J = 2.0 Hz, 11.6 Hz), 7.53(1H,

s), 8.22(2H, m), 8.45(1H, m), 8.52(1H, s), 8.67(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 2 2

N- {[4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} } -N'-シクロプロピルウレア

N- {[4- (6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} } -N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-シアノエチルアミン (14 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0684 mmol, 39.96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.63-0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.57(2H, q, J = 6.4 Hz), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.54(1H, s), 8.18-8.26(2H, m), 8.61(1H, s), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73(1H, m).

実施例 6 2 3

N- [4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-メチルフェニル] -N'-メチルウレア

[4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-メチルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (70 mg) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (48 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.20(3H, s), 2.65(3H, d, J=4.8Hz), 4.01(3H, s), 6.38-6.47(2H, m), 7.00-7.05(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.84(1H, brs), 7.86-7.92(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 4

N - [4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] - *N* ' - エチルウレア

[4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] - カーバミックアシド フェニルエステル (6 5 m g) をジメチルスルホキサイド (1 . 0 m l) に加え、ここにエチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0 . 3 7 m l) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (3 8 m g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.20(3H, s), 3.06 -3.16(2H, m), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.6Hz), 6.49 -6.45(1H, m), 7.00 -7.04(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.68(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.88-7.95(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 5

N - [2 - フルオロ - 4 - ([6 - シアノ - 7 - ([3 - (1 - ピペリジノ) プロピル] オキシ) - 4 - キノリル] オキシ) フェニル] - *N* ' - シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0 . 0 5 m l) をジメチルスルホキサイド (0 . 5 m l) に加え、ここに [2 - フルオロ - 4 - ([6 - シアノ - 7 - ([3 - (1 - ピペリジノ) プロピル] オキシ) - 4 - キノリル] オキシ) フェニル] カーバミックアシド フェニル エステル (6 6 m g) を溶解し 1 0 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (3 3 m g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.45(2H, m), 0.61 -0.69(2H, m), 1.30 -1.55(6H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.30 -2.50(6H, m), 2.53 -2.59(1H, m), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82 -6.86(1H, m), 7.07-7.13(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.61(1H, s), 8.20 -8.29(2H, m), 8.72 -8.77(2H, m)

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 5 - 1

[2 - フルオロ - 4 - ([6 - シアノ - 7 - ([3 - (1 - ピペリジノ) プロピル]

オキシ) -4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル
エステル

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]
オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン(66 mg)より製造例141
-1に記載の方法で表記化合物(33 mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 1.40-1.75(6H, m), 1.90-2.15(4H, m), 2.50-2.67(2H,
m), 3.13-3.27(2H, m), 4.30-4.38(2H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.06(2H,
m), 7.20-7.30(6H, m), 8.01(1H, s), 8.27(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.72(1H, d,
J=5.2Hz)

実施例 6 2 6

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-
クロロフェニル]-N'-メチルウレア

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-
クロロフェニル]カーバミック アシッド フェニル エステル (1.17 g)
をジメチルホルムアミド(6 ml)に加え、ここにメチルアミン2 Nテトラヒド
ロフラン溶液(0.4 ml)を加えて、室温で10分間攪拌した。ここに水(1
5 ml)を加えて、析出した結晶を濾取し、これをエチルエーテルで洗浄して表
題化合物(968 mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 2.66(3H, d, J=4.0Hz), 5.45(2H, s), 6.59(1H, d,
J=5.2Hz), 6.86-6.92(1H, m), 7.24(1H, dd, J=8.8, 4.8Hz), 7.32-7.57(6H, m),
7.71(1H, s), 8.12(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H,
s)

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 6 - 1

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-
クロロフェニル]-カーバミック アシッド フェニル エステル

4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-シアノ
キノリン(1.68 g)より製造例141-1に記載の方法で表記化合物(1.
69 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 5.28(2H, s), 6.44(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.13 -7.50(13H, m), 8.24 -8.30(1H, m), 8.60 -8.65(2H, m)

実施例 6 2 7

N -[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]- N' -メチルウレア

トリフルオロ酢酸 (10 ml) に N -[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]- N' -メチルウレア (968 mg) とチオアニソール (3.7 ml) を加えて、50°Cで終夜攪拌した。これを減圧下濃縮後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し表題化合物 (849 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.66(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.37(1H, s), 6.83 -6.90(1H, m), 7.12 -7.16(1H, m), 7.33 -7.35(1H, m), 8.00(1H, s), 8.08(1H, brs), 8.14 -8.19(2H, m)

実施例 6 2 8

N -(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)- N' -メチルウレア

N -[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]- N' -メチルウレア (600 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に加え、ここに p -トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (484 mg)、炭酸カリウム (450 mg) を加え、50°Cで4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、表記化合物 (650 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.68(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.80 -2.96(2H, m), 3.45 -3.51(1H, m), 4.18(1H, dd, $J=11.6, 6.4\text{Hz}$), 4.73(1H, dd, $J=11.6, 2.0\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86 -6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.14(1H, s), 8.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s)

実施例 6 2 9

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 1.0 ml とピロリジン (0.10 ml) を加えて 60°C で 2 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (65 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.55-1.73(4H, m), 2.45-2.58(5H, m), 2.68-2.77(4H, m), 4.00-4.06(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

実施例 6 3 0

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 2.0 ml とピペリジン (0.20 ml) を加えて 60°C で 3 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (80 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.30-1.42(2H, m), 1.45-1.57(4H, m), 2.35-2.50(6H, m), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 4.00-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 6.0Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.93-4.97(1H, m), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.64(1H,

s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72 -8.76(2H, m).

実施例 6 3 1

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 3.0 ml とジエチルアミン (1.50 ml) を加えて 60℃ で 5 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製し、表記化合物 (75 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.40 -2.70(9H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.23(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86 -6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72 -8.76(2H, m).

実施例 6 3 2

メチル 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92 g, 4.00 mmol) 及び 40% メチルアミン (メタノール溶液) (2 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.41 g, 3.39 mmol, 85 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.25 (1H, dd,

$J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$).

実施例 6 3 3

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.31 g, 3.15 mmol) にメタノール(14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml)を加え、60℃にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物(1.26 g, 3.15 mmol, 100 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.68 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.98 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, q, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$), 7.48-7.53 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 13.12 (1H, brs).

実施例 6 3 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100 ml)、トリエチルアミン (0.250 ml) および 1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221 mg, 0.500 mmol) を順次室温にて加えた後、15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (85.0 mg, 0.204 mmol, 82 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.68 (3H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 2.84 (3H, d, J

= 4.2 Hz), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (93.0 mg, 0.217 mmol, 87%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.28-3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.38 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 6

N 6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (66.0 mg, 0.150 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.87 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 7

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (51.0 mg, 0.118 mmol, 47 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.56 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.46 (1H, s).

実施例 6 3 8

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (71.0 mg, 0.154 mmol, 62%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.30 (3H, s), 3.46-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 9

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法

により表記化合物 (86.0 mg, 0.192 mmol, 77%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58 -8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 4 0

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と R - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (81.0 mg, 0.167 mmol, 67%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62 (1H, m), 1.80 -2.00 (3H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 4 1

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミン) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (85.0 mg, 0.175mmol, 70%) を白色粉末として得た。

実施例 6 4 2

N 6 - (2-エトキシエチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)
 - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol)
 と 2-エトキシエチルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物
 (94.0 mg, 0.199 mmol, 80%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.45-3.56 (6H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 4 3

N 6 - イソブトキシ-4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)
 - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol)
 とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により
 表記化合物 (72.0 mg, 0.152 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.97 (1H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.35 (1H, br s).

実施例 6 4 4

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (372.0mg,

0.90mmol) に対し、(2R) オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド (9ml) を加え、60℃にて6時間攪拌した。次いでジエチルアミン (2ml) を添加し、さらに 50℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (177.5mg, 0.327mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 2.44-2.60 (7H, m), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.81 (1H, s).

実施例 6 4 5

N 6—メチル—7—(ベンジルオキシ)—4—(3—クロロ—(4—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—6—キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、フェニル N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—(メチルアミノ)カルボニル—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 Mメチルアミン—テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (466mg, 0.950mmol, 81.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.4Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 6 4 5—1

フェニル 4-(((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

フェニル 4-アミノサリチレート (42.2 g, 184 mmol) に対し、メルドラム酸 (29.2 g, 202 mmol)、オルトギ酸 トリエチル (200 ml) 及びイソプロパノール (200 ml) を加え、100℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、さらに一晩攪拌した。析出した結晶をろ取、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.5 g, 181 mmol, 99 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.69 (6H, s), 7.21 -7.28 (2H, m), 7.29 -7.36 (3H, m), 7.44 -7.52 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.64 (1H, s), 10.5 2 (1H, br s), 11.24 (1H, br s).

製造例 6 4 5-2

フェニル 7-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル 4-(((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート (11.5 g, 0.030 mmol)、ベンジルブロミド (5.64 g, 0.033 mmol) 及び炭酸カリウム (4.56 g, 0.033 mmol) をジメチルホルムアミド (45 ml) 中、80℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、エタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、白色結晶を得た。得られた粗結晶を Dowtherm A (ダウサーム A) (50 ml) 中、200℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ジエチルエーテル (25 ml) を加え、さらに一晩攪拌した。析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.20 g, 3.23 mmol, 11 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.19 (1H, s), 7.21 -7.27 (2H, m), 7.28 -7.36 (2H, m), 7.36 -7.43 (2H, m), 7.43 -7.50 (2H, m), 7.52 -7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.71 (1H,

s), 11.79 (1H, br s).

製造例 6 4 5 - 3

N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド

フェニル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (1.20g, 3.23mmol) にチオニルクロリド(12ml)と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に2時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸後、残差をジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させ、氷水浴冷却下に40%メチルアミン-メタノール溶液(5ml)を徐々に加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)と水で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテル、次いでヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(947mg, 2.90mmol, 89.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.97 (3H, d, J=4.8Hz), 5.35 (2H, s), 7.40-7.52 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.75 (1H, q, J=4.8Hz), 9.16 (1H, s).

製造例 6 4 5 - 4

N 6 - メチル - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (624mg, 4.35mmol) をジメチルスルホキシド(15ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(174mg, 4.35mmol)を徐々に加えて30分間攪拌した。N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (947mg, 2.90mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.098g, 2.53mmol, 87.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.96 (3H, d, J=4.8Hz), 4.10 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.84 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.39 -7.54 (5H, m), 7.58 (1H, s), 7.95 (1H, br), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz), 9.28 (1H, s).

製造例 6 4 5 - 5

フェニル N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)カルボニル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様にして N 6-メチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド (1.098g, 2.53mmol) から表記化合物 (1.291g, 2.33mmol, 92.1%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.96 (3H, d, J=4.8Hz), 5.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.19 -7.30 (6H, m), 7.40 -7.52 (6H, m), 7.61 (1H, s), 7.95 (1H, m), 8.30 (1H, q, J=4.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.27 (1H, s).

実施例 6 4 6

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、フェニル N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)カルボニル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (579mg, 1.15mmol, 98.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.11 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30 -7.45 (4H, m), 7.52 -7.55 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, q, J=4.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 4 7

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (466.3mg, 0.95mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物(365.7mg, 0.91mmol, 96.1%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66 (3H, brs), 2.85 (3H, brs), 6.37 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.22 (1H, m), 8.56 (1H, m), 8.84 (1H, brs).

実施例 6 4 8

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (578.5mg, 1.15mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物(431.4mg, 1.04mmol, 90.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.85 (3H, brs), 3.12 (2H, m), 6.36 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 8.84 (1H, s).

実施例 6 4 9

t e r t-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) と t e r t-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート から表記化合物 (98.4mg, 0.165mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17-1.33 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.97 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85

(1H, q, J=4.4Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz).

実施例 6 5 0

t e r tーブチル 4－(((4－(3－クロロ－4－((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－6－(メチルアミノカルボニル)－7－キノリル)オキシ)メチル)－1－ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－ヒドロキシ－6－キノリンカルボキサミド (143mg, 0.345mmol) と t e r tーブチル 4－(ブromoメチル)－1－ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (119.5mg, 0.195mmol, 56.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18 -1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 1

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((1－メチル－4－ピペリジル)メトキシ)－6－キノリンカルボキサミド

t e r tーブチル 4－(((4－(3－クロロ－4－((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－6－(メチルアミノカルボニル)－7－キノリル)オキシ)メチル)－1－ピペリジンカルボキシレート (98.4mg, 0.165mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン (2ml)－メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (21mg,

0.33mmol) を室温にて順次加えて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (64.2mg, 0.125mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.34 (2H, m), 1.72 -1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.77 -2.83 (5H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, q, J=4.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, q, J=4.4Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 2

N 6 -メチル-4 - (3 -クロロ-4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7 - ((1 -メチル-4 -ピペリジル) メトキシ) -6 -キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4 - (((4 - (3 -クロロ-4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -6 - (メチルアミノカルボニル) -7 -キノリル) オキシ) メチル) -1 -ピペリジincarボキシレート (119.5mg, 0.195mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25mg, 0.39mmol) を室温にて順次加えて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (78.3mg, 0.149mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.34 (2H, m),

1.72-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 -2.82 (5H, m), 3.12 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, q, J=4.4Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 3

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(120mg, 0.299mmol)に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート(103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム(50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド(3ml)を加え、60℃にて7時間攪拌した。次いでジエチルアミン(1.5ml)を添加し、さらに60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:メタノール=95:5)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(71.8mg, 0.135mmol, 45.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 2.40 -2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.12 (1H, d, J=4.0Hz), 6.5 2 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 5 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)

—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド(143mg, 0.345mmol)から、実施例 6 5 3 と同様な手法により表記化合物 (92.4mg, 0.170mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 9.6Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.12 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 6 5 5N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロボキシ)—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド(120mg, 0.299mmol)に対し、(2R)オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネート (103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム (50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.3mg, 0.150mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.06 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.33 (1H, dd,

J=3.6, 10.4Hz), 5.23 (1H, d, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 5 6

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロボキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(143mg, 0.345mmol)から、実施例 6 5 5 と同様な手法により表記化合物 (94.8mg, 0.175mmol, 50.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.4, 12.4Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 4.06 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.33 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.23 (1H, d, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 5 7

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル))-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア 65 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) を 0.5 ml 滴下して、3 時間リフラスクした。室温に戻して水を加え攪拌し、析出した結晶を濾取して水、及びエーテ

ルーヘキサン= 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):519(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.38-0.43(2H,m), 0.62-0.68(2H,m), 0.99(6H,t, J=7.3Hz) 2.53-2.61(5H,m), 2.80(2H,t, J=6.9Hz), 4.08(2H,t, J=6.9Hz), 6.79-6.84(1H,m), 6.91(1H, s), 7.01-7.07(3H,m), 7.26(1H, dd, J=2.9, 11.2Hz), 7.88(2H, d, J=9.0Hz), 8.05-8.16(1H,m), 8.18(1H, brs), 8.28(1H,s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 657-1

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 490 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 248 mg、2,6-ルチジン 0.208 ml、N-メチルピロリジン 1 ml を加え 130℃にて 24 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、表題化合物 472 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.08(9H,s), 0.87(2H, t, J=7.4Hz), 3.63(2H, t, J=7.4Hz), 5.20(2H, s), 5.61(2H, s), 6.83(1H, s), 7.00-7.80(11H,m), 8.30(1H, t, J=8.6Hz), 8.40(1H,s).

製造例 657-2

4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルアミン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-

—d] ピリミジン 470mg に鉄粉 400mg、塩化アンモニウム 1g、エタノール 20ml、テトラヒドロフラン 10ml、水 10ml を加え 85℃にて 3 時間攪拌した。室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 263mg を得た。

MS Spectrum(ESI):557(M+1).

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H,s), 0.85(2H, t, J=8.9Hz), 3.61(2H, t, J=8.9Hz), 5.09-5.13(2H,m), 5.19(2H, s), 5.59(2H, s), 6.60(1H, s), 6.79-6.73(2H,m), 7.03(1H, d, J=11.5Hz), 7.16(2H, d, J=9.6Hz), 7.32-7.50(5H,m), 7.70(2H, d, J=9.6Hz), 8.40(1H,s).

製造例 657-3

N—(4—(6—(4—ベンジルオキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フルオロフェニル)—N'—シクロプロピルウレア

4—[6—(4—ベンジルオキシフェニル)—7—(トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—2—フルオロフェニルアミン 261mg をジメチルホルムアミド 3ml に溶かし、ピリジン 0.053ml、クロロ炭酸フェニル 0.082ml を加え室温で 2 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0.081ml を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 265mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H,s), 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 0.87(2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.61(1H, s), 6.68-6.72(1H,m), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.18(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, dd, J=3.4, 11.7Hz), 7.32-7.53(5H,m), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 8.10(1H, t, J=8.2Hz), 8.18(1H,brs), 8.40(1H,s).

製造例 6 5 7-4

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

1-(4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルウレア 263 mg をエタノール 7 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 30 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜撹拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 160 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.08(9H,s), 0.39-0.43(2H,m), 0.61-0.68(2H,m), 0.86(2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.58(2H, s), 6.63(1H, s), 6.78-6.82(1H,m), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.01-7.07(1H, m), 7.28(1H, dd, J=3.3, 11.9Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 8.06-8.13(1H, m), 8.19(1H,brs), 8.40(1H,s).

製造例 6 5 7-5. N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル)ウレア 100 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 110 mg、炭酸カリウム 126 mg を加え、80℃で15時間撹拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 67 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):649(M+1).

実施例 6 5 8

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア 63mg から実施例 6 5 7 と同様の方法で表題化合物 30mg を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.69(2H,m), 1.65-1.72(4H,m), 2.45-2.70(7H,m, covered by DMSO peak), 3.90-4.10(3H,m), 4.96(1H, brs) 6.91(1H, s), 6.76-6.80(1H,m), 7.01-7.07(3H,m), 7.26(1H, dd, J=10.9, 2.4Hz), 7.88(2H, d, J=9.1Hz), 8.06-8.14(1H, m), 8.15(1H, brs), 8.28(1H, s), 12.60(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 6 5 8-1

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア 89mg をジメチルホルムアミド 2ml に溶かし p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 111mg (3当量)、炭酸カリウム 112mg (5当量) を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド 1.8ml 分) そこへピロリジン 0.1ml を加え、

65℃で3時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物63mgを得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1).

実施例 659

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア5mgから実施例657と同様の方法で表題化合物1mgを得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1).

中間体は以下のように合成した。

製造例 659-1

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル)ウレア89mgをジメチルホルムアミド2mlに溶かしp-トルエンスルホン酸(2R)-(-)-グリシジルエステル111mg(3当量)、炭酸カリウム112mg(5当量)を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド0.2ml分)そこへテトラヒドロフラン1ml、ジエチルアミン0.4mlを加え、65℃で30時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):679(M+1).

実施例 6 6 0

7－（ベンジルオキシ）－4－（3－クロロ－（4－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－6－キノリンカルボキシリック アシド

メチル 7－（ベンジルオキシ）－4－（3－クロロ－（4－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－6－キノリンカルボキシレート (2.218g, 4.28mmol) にメタノール(30ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、60℃にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(2.121g, 4.21mmol, 98.3%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.43 (2H, m), 0.67 (2H, m), 2.57 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32 -7.44 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (2H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 1

N 6－メチル－7－（ベンジルオキシ）－4－（3－クロロ－4－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－6－キノリンカルボキサミド

7－（ベンジルオキシ）－4－（3－クロロ－（4－（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－6－キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) をジメチルホルムアミド(10ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン－メタノール溶液(2ml), トリエチルアミン(1ml), (1H－1, 2, 3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ)（トリ（ジメチルアミノ））フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (1.11g, 2.52mmol) を順次室温にて加えた後、6 時間攪拌した。反応液に水を加えて結晶を析出させ、ろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥することにより、表記化合物 (988mg, 1.91mmol, 91.2%)

を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.30 -7.55 (7H, m), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 2

N 6-エチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) と 2 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 6 6 1 と同様な手法により表記化合物 (1.022g, 1.92mmol, 91.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.25 -3.31 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32 -7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, t, J=7.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 3

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (983mg, 1.90mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (811mg, 1.90mmol, 定量的) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.85 (3H, s), 6.32 (1H, br), 7.18 -7.24 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 6 6 4

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(1.016g, 1.91mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物(845mg, 1.91mmol, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.35 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.88 (1H, s), 12.68 (1H, br).

実施例 6 6 5

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(213.4mg, 0.50mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリド から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (78.4mg, 0.146mmol, 29.1%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.54-2.59 (3H, m), 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 4.28 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 6

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (213.4mg, 0.50mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリド から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (85.0mg, 0.154mmol, 30.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.68 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.53 -2.60 (3H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 7

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (426.9mg, 1.00mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (230.0mg, 0.476mmol, 47.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 3.47 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 11.6Hz), 4.63 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24-8.28 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル

ル) アミノ) フェノキシ) —7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド) (440.9mg, 1.00mmol) と (2R) オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(235.4mg, 0.474mmol, 47.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.28 -3.36 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=2.0, 11.2Hz), 4.62 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 -8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 9

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—((2R) オキシラン—2—イル) メトキシ—6—キノリンカルボキサミド (225mg, 0.466mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(1.0ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (164.5mg, 0.297mmol, 63.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.48-2.59 (6H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.34 (1H, d d, J=3.2, 10.0Hz), 5.24 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 -7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 7 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (230mg, 0.463mmol) から実施例 669 と同様な手法により、表記化合物 (146.0mg, 0.257mmol, 55.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.47-2.58 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.8, 12.0Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.33 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.18 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 670-1

N-(4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア 320mg をテトラヒドロフラン 20ml に懸濁しホルムアルデヒド (37% 水溶液) 1ml、酢酸 80mg、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 280mg を室温攪拌下で加えた。20分攪拌した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を NH type シリカゲルを敷いたガラスフィルターに通し、酢酸エチル：メタノール=20：1の混合溶媒でシリカゲルを良く洗った。有機溶媒を合わせ減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え濾取し 130mg の淡黄色固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.35-0.45 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.32-1.46 (2H, m), 1.71-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 4.12 (2H, d, J= 5.2Hz), 6.56 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J= 9.2Hz), 7.31 (1H, d, J= 11.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.16-8.27 (2H, m), 8.69

(1H, s), 8.70 (1H, d, J= 5.2Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 670-1-1

tert-ブチル 4-(((4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シア
ノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリ
ンカルボニトリル 500mg、tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジ
ンカルボキシレート 550mg、炭酸カリウム 700mg、ジメチルホルムアミド 5ml
を 60°C で 2 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を硫酸マグネシ
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液にシリカゲルを加え、減圧留去して吸
着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを
充填しカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで 1 : 2
ついで 1 : 3 ついで酢酸エチル）を行った。423mg の褐色油状物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 -1.83 (2H, m),
1.98-2.10 (1H, m), 2.67-2.88 (2H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=
6.4Hz), 5.25 (2H, bs), 6.51 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.83 -6.88 (2H, m), 7.06-7.7.11
(1H, m), 7.55 (1H, s), 8.69 (1H, s) , 8.70 (1H, d, J= 5.2Hz).

製造例 670-1-2

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-((フェノキシカ
ルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペ
リジンカルボキシレート

tert-ブチル 4-(((4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シ
アノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 523mg、
ピリジン 0.17ml、テトラヒドロフラン 10ml を氷冷攪拌し、フェニル クロロホ
ルメートを滴下した。滴下終了後すぐに冷浴を除き、室温に戻した。15 分攪拌し
た後水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去
して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカ
ゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで
1 : 2 ついで酢酸エチル）で精製した。黄色粉末 490mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 -1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.95 -4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.16 -7.28 (4H, m), 7.38 -7.46 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz), 8.72 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 10.02 (1H, brs).

製造例 670-1-3

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-((フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 490mg、シクロプロピルアミン 0.72ml、テトラヒドロフラン 5ml を 60°C で 35 分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製した。淡黄色固体 340mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59 -0.69 (2H, m), 1.29 -1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77 -1.84 (2H, m), 1.99 -2.11 (1H, m), 2.39 -2.59 (1H, m), 2.59 -2.87 (2H, m), 3.96 -4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05 -7.11 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.58 (1H, s), 8.19 -8.27 (2H, m), 8.71 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 670-1-4

N-(4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 340mg にトリフルオロ酢酸 5ml を加え室温で 7 分攪拌した。反応溶液に飽和重曹水と酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒

を減圧留去して 320mg の淡黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.47-2.57 (3H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 4.19 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05-7.10 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.63 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 9.2Hz), 8.28 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.74 (1H, s).

実施例 6 7 1

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 1 1 と同様にしてフェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (0.6 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07-3.15 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.08 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.51 (1 H, s), 8.21 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 6 7 1-1

メチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 7 と同様の操作により、4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (2.51 g) からメチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.44 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.30-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.27-8.31 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

製造例 6 7 1-2

メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 8 と同様の操作により、メチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.40 g) からメチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.21 (2H, brd), 6.46 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.85-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

製造例 671-3

フェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の操作により、メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g) から、フェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.03-7.05 (2H, m), 7.22-7.28 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 8.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.77 (1H, s).

実施例 672

4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 11 と同様にしてフェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (0.5 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.59 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.79-6.82 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 7.51

(1H, s), 8.17-8.24 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=5.6Hz).

実施例 6 7 3.

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル (600 mg) を加水分解し、表記化合物 (210 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77 (1H, t, J=5.6Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.45 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 4

4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル (500 mg) を加水分解し、表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.43 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, d, J=2.8Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.47 (1H, s), 8.20 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 5

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メトキシアミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (65 mg) をメトキシルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イル

オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（21 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.08 -3.15 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.56 -6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.48 (1H, s), 8.22 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 11.44 (1H, br s).

実施例 6 7 6

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド cis - (2 - フルオロシクロプロピル) アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (20 mg) を cis - 2 - フルオロシクロプロピルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（9 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.04 -1.18 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.69 -4.74 (0.5H, m), 4.86-4.90 (0.5H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.2Hz), 7.02 -7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=4Hz), 8.50 (1 H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 7

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - エトキシエチル) - アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (50 mg) をエトキシエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

で処理し、表記化合物（18 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.46-3.57 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.2Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.44 (1H, t, J=5.2Hz), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 8

4-（4-（3-エチルウレイド）-3-フルオロフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド （2-シアノエチル）アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-（4-（3-エチルウレイド）-3-フルオロフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド（40 mg）をシアノエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（29 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 2.78 (2H, t, J=6.4Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.52 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, t, J=6Hz).

実施例 6 7 9

1-（4-（7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ）-2-メチルフェニル）-3-エチルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4-（4-アミノ-3-メチルフェノキシ）-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル（2 g）とクロル炭酸フェニルからカルバメイト（2.1 g）を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト（1 g）をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物（0.87 g）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.48-6.55 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8Hz,

J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.34 -7.55 (5H, m), 7.68 (2H, s), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 6 8 0

N - (4 - (6 -シアノ - 7 -ヒドロキシキノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -エチルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして N - (4 - (7 -ベンジロキシ - 6 -シアノキノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -エチルウレア (0 . 8 g) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 (0 . 4 2 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 6.37 (1H, d, J=5.2Hz), 6.52 (1H, t, J=5.6Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.35 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.61 (1H, s).

実施例 6 8 1

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (ピペリジン - 4 -イルメトキシ) キノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして N - (4 - (6 -シアノ - 7 -ヒドロキシキノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア (4 1 0 m g) と 4 -ブロモエチル - ピペリジン - 1 -カルボキシリック アシッド tert - ブチル エステルから目的物を得た後、脱保護し表記化合物 (1 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.37-0.43 (2H, m), 0.63-0.66 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 6 8 2

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (1 -メチル - ピペリジン - 4 -イルメトキシ) -

キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (10 mg) から表記化合物 (3 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, br s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.84-2.99 (2H, m), 3.04-3.54 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, d, J=2.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 683

N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 7 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシーキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (410 mg) と 4-ブロモエチル-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから目的物を得た後脱保護し、表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.44-1.57 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=6Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.57 (1H, t, J=5.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 684

N-(4-(6-シアノ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-

イルメトキシ) キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (15 mg) から表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, br s), 2.89-2.97 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.15-3.41 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.79 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 697

メチル 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92 g, 4.00 mmol) 及び 2M-エチルアミン(テトラヒドロフラン溶液) (4 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.60 g, 3.72 mmol, 93 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.01 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 698

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g, 3.49 mmol) にメタノール (14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、60℃にて

90 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物(1.36 g, 3.27 mmol, 94 %)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.0 Hz), 13.12 (1H, brs).

実施例 699

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100 ml)、トリエチルアミン (0.250 ml) および 1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ (トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221 mg, 0.500 mmol) を順次室温にて加えた後、15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.0 mg, 0.184 mmol, 74 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.2 Hz), 3.15 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 700

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)

－7－メトキシ－6－キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (90.0 mg, 0.203 mmol, 81%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.28 -3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.40 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 701

N 6－シクロプロピル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド

4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (83.0 mg, 0.182 mmol, 73%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.87 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.42 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 702

N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド

4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (52.0 mg, 0.117 mmol, 47%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4

Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.45 (1H, s).

実施例 703

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (71.0 mg, 0.150 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.47-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.44 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 704

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (80.0 mg, 0.174 mmol, 69%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.51 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 705

N 6 - ((2R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 -

(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と R-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (99.0 mg, 0.198 mmol, 79 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1 H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 706

N6-((2S) テトラヒドロ-2-フラニルメチル) - 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と S-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (87.0 mg, 0.174mmol, 70%) を白色粉末として得た。

実施例 707

N6-(2-エトキシエチル) - 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2-エトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (112 mg, 0.239 mmol, 95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.15 (2H, m), 3.45 -3.56 (6H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J =

5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 708

N 6-イソブトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (64.0 mg, 0.131 mmol, 53 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.97 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.36 (1H, br s).

実施例 709

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60°C にて 7 時間攪拌した。次いでジエチルアミン (1ml) を添加し、さらに 60°C にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通

風乾燥することにより、表記化合物 (51.7mg, 0.095mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.40-2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J=5.2, 10.0\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=3.2, 10.0\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, q, $J=4.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73 (1H, s).

実施例 7 1 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 0 9 と同様な手法により表記化合物 (44.5mg, 0.080mmol, 43.8%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.40-2.60 (6H, m), 3.12 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=5.6, 9.6\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=3.2, 9.6\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73 (1H, s).

実施例 7 1 1

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベン

ゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (54.8mg, 0.101mmol, 52.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18 (1H, d, J=4.4Hz), 6.52 (1H, d, J=4.0Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, d, J=9.2Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.0Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 7 1 2

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 1 1 と同様な手法により表記化合物 (47.3mg, 0.085mmol, 46.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40 -2.60 (5H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 3.12 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.4, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71

(1H, s).

実施例 7 1 3

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(チアゾール—2—イル)ウレア

4—(4—アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン (105 mg, 0.2583 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、フェニル (チアゾール—2—イル)カルバメート (60 mg, 0.2712 mmol) を加え、85℃で40分間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去したものをアセトンに溶解し、ジエチルエーテルで希釈し、析出した沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (75 mg, 0.1408 mmol, 54.51%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.96(6H, t, J=7.0 Hz), 2.41 -2.68(6H, m), 3.96(1H, m), 4.21(1H, dd, J=5.2, 10.0 Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 10.0 Hz), 4.92(1H, brs), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10(1H, d, J=3.6 Hz), 7.27(2H, d, J=9.0 Hz), 7.37(1H, d, J=3.6 Hz), 7.61(1H, s), 7.63(2H, d, J=9.0 Hz), 8.72(1H, d, J=5.2 Hz), 8.76(1H, s), 9.15(1H, brs).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 7 1 3—1

4—(4—アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン

製造例 5 から得られる 7—ベンジルオキシ—6—シアノ—4—(4—ニトロフェノキシ)キノリンを製造例 2 1 の方法に従いベンジル基を脱保護して得た 6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—(4—ニトロフェノキシ)キノリン (1.23 g, 4.00 mmol) を用いて製造例 2 1 と同様にニトロ基を還元して、表記化合物 (0.864 g, 3.1160 mmol, 77.90%) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 5.18(2H, brs), 6.36(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.65(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.92(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38(1H, s), 8.60(1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.62(1H, s).

製造例 7 1 3-2

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (277 mg, 1.00 mmol) をジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (40 mg, 1.00 mmol, 60% in oil) を加えて攪拌した。ここに (2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (228 mg, 1.00 mmol) を加え、60°C で5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することにより、黄褐色固体として標題化合物 (322 mg, 0.97 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.82(1H, dd, $J=2.8, 4.8$ Hz), 2.93(1H, dd, $J=4.8, 4.8$ Hz), 3.48(1H, m), 4.17(1H, dd, $J=6.6, 12.0$ Hz), 4.71(1H, dd, $J=2.0, 12.0$ Hz), 5.20(2H, m), 6.49(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.68(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62(1H, s), 8.71(1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.76(1H, s).

製造例 7 1 3-3

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (297 mg, 0.8900 mmol) を用いて製造例 4 2 9-2 と同様の方法により、標題化合物を (105 mg, 0.2583 mmol, 29.02%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.08(6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50-2.50(1H, brs), 2.55-2.76(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.15(1H, m), 4.24(2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.46(1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.77(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48(1H, s),

8.64(1H, d, J=5.4 Hz), 8.69(1H, s).

実施例 7 1 4

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (322 mg, 0.966 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (255 mg, 1.26 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85℃にて4時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物及びピロリジン (343 mg, 4.83 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) 中、室温にて15時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (45 mg, 0.085 mmol, 9 %) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40 -2.60 (5H, m), 2.73 (1H, dd, J = 6.4, 12.4 Hz), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 6.0, 10.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 3.2, 10.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27 -7.32 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 10.73 (1H, br s).

実施例 7 1 5

4-{6-シアノ-4-[4-(3-チアゾール-2-イルウレイド)フェノキシ]キノリン-7-イロキシメチル}ピペリジン-1-カルボキシリックアシッド tert-ブチルエステル

実施例 7 1 3 と同様にして 4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ

キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (225 mg) をジメチルスルフォキシド中、チアゾール-2-イル-カルバミック アシッド フェニルエステルと共に 80℃で加熱し、表記化合物 (240 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.66-2.87 (2H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, d, J=3.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.14 (1H, brs).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 7 1 5 - 1

4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステル

製造例 7 1 3 - 2 と同様にして 4-(4-アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.32 g) をジメチルホルムアミド中ソジウムヒドリドで処理した後、4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステルと反応させ、表記化合物 (225 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.62-2.92 (2H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

実施例 7 1 6

1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

製造例 6 7 0 - 4 と同様にして 4-(6-シアノ-4-(4-(3-チアゾール-2-イル-ウレイド)-フェノキシ)-キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル-エステル (240 mg) をトリフルオロ酢酸で脱保護し表記化合物 (220 mg) を固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.46-1.59 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.08-3.38 (2H, m), 4.13 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 9.82 (1H, br).

実施例 7 1 7

1 - (4 - (6 - シアノ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

実施例 6 7 0 と同様にして 1 - (4 - (6 - シアノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (2 2 0 m g) から表記化合物 (5 1 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.18 (3H, brs), 2.79-2.86 (2H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.15 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76 (1H, s), 9.20 (1H, br).

実施例 7 1 8

N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - トリフルオロメチルフェニル) - N ' - エチルウレア

エチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0 . 1 0 m l) をジメチルスルホキサイド (0 . 5 m l) に加え、ここに (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - トリフルオロメチルフェニル) カーバミックアシド フェニルエステル (2 5 m g) を溶解し 1 0 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (5 . 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.08 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10-3.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.00-7.07 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.74 (1H, brs), 7.82-7.88 (2H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.66-8.70 (2H, m)

実施例 7 1 9

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-メチルウレア

メチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (1.00 ml) に [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル] カーバミックアシッド フェニルエステル (25 mg) を加え、10 分間攪拌した。析出した結晶を濾取しテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物 (10 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.68(3H, d, J=4.0Hz), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 6.87-6.94(1H, m), 7.51-7.63(3H, m), 7.75(1H, brs), 7.86(1H, brs), 7.90(1H, brs), 8.03-8.09(1H, m), 8.66-8.70(2H, m)

実施例 720

N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (10 ml) にシクロプロピルアミン (1 ml) を加え、ここに (4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル) カーバミックアシッド フェニルエステル (1.99 g) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。ここに水 (30 ml) と酢酸エチル (30 ml) とを加え、析出した結晶を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して表題化合物 (1660 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.45(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52-2.59(1H, m), 5.47(2H, s), 6.33(1H, d, J=5.2Hz), 6.68-6.74(1H, m), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.49(3H, m), 7.52-7.73(5H, m), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s)

出発物は以下の 2 工程で合成した。

製造例 720-1

4-(4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

東京化成より購入した 4-アミノ-2,3-キシレノール (2.80 g) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解させ、室温にて 60% 水素化ナトリウム

(816 mg) を徐々に加えて 20 分間攪拌した。7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (3.0 g) を加えて、100°C にて 4 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄して、表記化合物 (1.72 g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.91(3H, s), 2.01(3H, s), 4.83-4.90 (2H, m), 5.44(2H, s), 6.30(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.73-6.79(1H, m), 7.33-7.47(3H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.67(1H, s), 8.65(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.80(1H, s)

製造例 720-2

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル] カーバミック アシッド フェニルエステル

4-(4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (1.72 g) より製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物 (1.99 g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.02(3H, s), 2.13(3H, s), 5.36(2H, s), 6.32(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.78(1H, brs), 7.00(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.80(12H, m), 8.62(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s)

実施例 721

N-[2,3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア (1600 mg) をテトラヒドロフラン (400 ml) に加え、さらにパラジウム-炭素 (2000 mg) を加えて水素気流下で室温終夜攪拌した。パラジウム-炭素を濾過により除去し、ジメチルホルムアミドで洗浄の後、濾液を減圧濃縮して表記化合物 (827 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.03(3H, s),

2.16(3H, s), 2.54-2.60(1H, m), 6.20(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.39(1H, brs), 7.65(1H, d, J=8.8Hz) 7.69(1H, s), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s)

実施例 7 2 2

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-*N'*-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (2m l) に実施例 7 2 1 で合成した *N*-[2,3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-*N'*-シクロプロピルウレア (100mg)、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン塩酸塩 (95mg)、炭酸カリウム (150mg) を加え、60℃で7時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物 (49mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.59-0.66(2H, m), 1.64-1.71(4H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 2.40-2.60(7H, m), 4.33(2H, t, J=6.4Hz), 6.30(1H, d, J=5.6Hz), 6.82(1H, brs), 6.99(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.8Hz) 7.69(1H, brs), 8.67(1H, d, J=5.6Hz), 8.80(1H, s).

実施例 7 2 3

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-*N'*-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-*N'*-シクロプロピルウレア (110mg) にテトラヒドロフラン (2.0m l) とピロリジン (0.20m l) を加えて 60℃で2時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (18mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.65-1.73(4H,

m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.45 -2.70(7H, m), 4.00 -4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 5.04(1H, d, J=4.4Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.67 -6.72(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.61 -7.72(3H, m), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

出発物は以下のように合成した。

製造例 7 2 3 - 1

N- (4 - (6 -シアノ-7 - ((2 R) -オキシラン-2 -イル) メトキシキノリン-4 -イルオキシ) -2, 3 -ジメチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア

N- (2, 3 -ジメチル-4 - (6 -シアノ-7 -ヒドロキシーキノリン-4 -イルオキシ) -フェニル) - N' -シクロプロピルウレア (476 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に加え、ここに p-トルエンスルホン酸 (2 R) -グリシジル エステル (365 mg)、炭酸カリウム (340 mg) を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物 (270 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62 -0.68(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52 -2.60(1H, m), 2.80 -2.96(2H, m), 3.45 -3.52(1H, m), 4.18(1H, dd, J=11.6, 6.4Hz), 4.73(1H, dd, J=11.6, 2.0Hz), 6.34(1H, d, J=5.6Hz), 6.69-6.74(1H, m), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 7.61 -7.75(2H, m), 7.95(1H, brs), 8.70(1H, d, J=5.6Hz), 8.85(1H, s) .

実施例 7 2 4

N- (4 - (6 -シアノ-7 - ((2 R) -2 -ヒドロキシー-3 -ピペリジン-1 -イルプロポキシ) キノリン-4 -イルオキシ) -2, 3 -ジメチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア

N- (4 - (6 -シアノ-7 - ((2 R) -オキシラン-2 -イル) メトキシキノリン-4 -イルオキシ) -2, 3 -ジメチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア (80 mg) にテトラヒドロフラン (2.0 ml) とピペリジン (0.

20 ml) を加えて 60 °C で 4 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (50 mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.95(1H, d, J=4.0Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.62-7.70(2H, m), 7.73(1H, brs), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

実施例 725

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア(80 mg)にテトラヒドロフラン(2.0 ml)とジエチルアミン(0.50 ml)を加えて 60 °C で 6 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (32 mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.40-2.70(7H, m), 3.90-4.02(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, d, J=4.0Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.61-7.70(2H, m), 7.72(1H, brs), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

実施例 726

N6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N6-エチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド(870 mg, 1.94 mmol)及びピリジン(460 mg, 5.82 mmol)をジメチルホルムアミド(10 ml)中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト(456 mg, 2.91 mmol)を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460 mg, 0.810 mmol) 及び 40% メチルアミン-メタノール溶液 (0.810 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (359 mg, 0.711 mmol, 74 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 7 2 6 - 1

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド

フェニル 7-ベンジルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (2.32 g, 6.25 mmol) にチオニルクロリド (10 ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) 及びトリエチルアミン (5 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下に 2 M-エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) (6.25 ml, 12.5 mmol) を徐々に加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層をアンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチル、次いでジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (723 mg, 2.12 mmol, 34 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.81 (1H, d,

$J = 4.8 \text{ Hz}$).

製造例 7 2 6 - 2

N 6 - エチル - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (379 mg, 2.64 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (106 mg, 2.64 mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (720 mg, 2.11 mmol) を加え、100°Cにて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層をアンモニア水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (870 mg, 1.94 mmol, 92 %) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm) : 1.07 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.30 (2H, m), 5.40 (2H, s), 5.43-5.49 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8 \text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 7.34 -7.39 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 8.36 (1H, t, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$).

実施例 7 2 7

N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (870 mg, 1.94 mmol) 及びピリジン (460 mg, 5.82 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (456 mg, 2.91 mmol) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460 mg, 0.810 mmol) 及び 2 M エチルアミン - テトラヒドロフラン溶液 (4.05 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢

酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (347 mg, 0.669 mmol, 83 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.03-1.11 (6H, m), 3.14 (2H, m), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 2 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (344 mg, 0.681 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (253 mg, 0.609 mmol, 90 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.38 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s).

実施例 7 2 9

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (332 mg, 0.640 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (247 mg, 0.576 mmol, 90 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J

= 7.2 Hz), 3.14 (2H, m), 3.39 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s).

実施例 730

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0 mg, 0.193 mmol)、tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (80.5 mg, 0.289 mmol) 及び炭酸カリウム (33.3 mg, 0.241 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60°Cにて 15 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (1 ml) 中、室温にて 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2 ml) -メタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.360 ml)、酢酸 (0.070 ml) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (36.3 mg, 0.579 mmol) を室温にて順次加えて 15 分間撹拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.5 mg, 0.109 mmol, 57 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.81 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 3 1

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(78.0 mg, 0.182 mmol)、tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(75.9 mg, 0.273 mmol)及び炭酸カリウム(31.4 mg, 0.228 mmol)をジメチルホルムアミド(1 ml)中、60℃にて15時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸(1 ml)中、室温にて1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン(2 ml)-メタノール(2 ml)の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.340 ml)、酢酸(0.070 ml)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(34.3 mg, 0.546 mmol)を室温にて順次加えて15分間撹拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(58.1 mg, 0.108 mmol, 59%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.10 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.22-8.29 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 3 2

N 6-メトキシ-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メトキシ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド (81.0 mg, 0.180 mmol) 及びピリジン (32.0 mg, 0.404 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (42.3 mg, 0.270 mmol) を加えた後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に 2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (0.270 ml) を加え、さらに室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、ジエチルエーテルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (68.5 mg, 0.131 mmol, 73 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.53 (1H, br s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 732-1

N 6-メトキシ-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド

フェニル 7-ベンジルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (2.32 g, 6.25 mmol) にチオニルクロリド (10 ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (20 ml) 及びトリエチルアミン (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下にメトキシルアミン ヒドロクロリド (10.4 g, 125 mmol) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することによ

り、表記化合物 (392 mg, 1.14 mmol, 18 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.72 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.32 -7.38 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 11.60 (1H, br s).

製造例 7 3 2 - 2

N 6 - メトキシ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (408 mg, 2.84 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (114 mg, 2.84 mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (388 mg, 1.14 mmol) を加え、100°Cにて 18 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (81.0 mg, 0.180 mmol, 16 %) を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 5.43 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.41 -7.58 (5H, m), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 9.35 (1H, s), 10.19 (1H, s).

実施例 7 3 3

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (68.3 mg, 0.131 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (43.3 mg, 0.101 mmol, 77 %) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.14 (2H, m),

3.76 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.64 (1H, s).

実施例 7 3 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

メチルアミンのメタノール溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d, J= 4.8Hz), 3.37 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.39 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.18 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.23 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.48 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.35 (1H, q, J= 4.8Hz), 8.65 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 7 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 1.15 (3H, t, J= 7.2Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.39 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.51 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.18 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.8Hz), 7.48 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, t, J= 4.8Hz), 8.65 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.68 (1H, s).

実施例 7 3 6

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキ

シ) —4—キノリル) オキシフェニル) —N'—シクロプロピルウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル) オキシ—2—クロロフェニル) —N'—シクロプロピルウレア (500mg, 1.60mmol) と 1—(3—クロロプロピル) ピペリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (102.2mg, 0.197mmol, 12.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.34 (4H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.56 (1H, m), 4.31 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 -8.74 (2H, m).

実施例 7 3 7

N—(3—フルオロフェニル) —N'—(4—(チエノ [2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ) フェニル) ウレア

4—(4—ニトロフェノキシ) チエノ [2, 3-d] ピリミジン 250mg に、鉄粉 370mg、塩化アンモニウム 750mg、エタノール 30ml、水 3ml を加え 80-85℃にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後テトラヒドロフランを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体 182mg を得た。この 70mg をトルエン 4ml、アセトニトリル 4ml にリフラックスして溶解させ、3—フルオロフェニルイソシアネート (90μl) を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 73mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.72-6.80 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=7.7Hz), 7.22 (2H, d, J=7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=14.2Hz, 7.1Hz), 7.49 (1H, d, J=14.2Hz), 7.52 (2H, d, J=7.7Hz) 7.64 (1H, dd, J=6.5Hz, 1.5Hz), 7.84 (1H, d, J=6.5Hz), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.10 (1H, s)

中間体は、以下のようにして合成した。

製造例 7 3 7—1

4—(4—ニトロフェノキシ) チエノ [2, 3-d] ピリミジン

Seans Acad.Sci.,Ser,C(1967)264(2)207 に記載の化合物 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン 302 mg に 4-ニトロフェノール 600 mg、炭酸カリウム 1,2 g、ジメチルホルムアミド 2 ml を加え 130℃にて 30 時間攪拌した後、室温にして水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 250 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.68 (1H, d, J=6.1Hz), 8.00(1H, d, J=6.1Hz), 8.35(2H, d, J=8.7Hz), 8.65(1H, s,)

実施例 738

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 737 に記載のアミノ体 90 mg から 4-フルオロフェニルイソシアネート(90 μl)を用いて 実施例 737 と同様の方法で表題化合物 92 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.12 (2H, t, J=9.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.46 (2H, dd, J=9.6Hz, 5.2Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=6.2Hz), 7.94 (1H, d, J=6.2Hz), 8.59(1H, s), 8.89(1H, s), 8.94(1H, s)

実施例 739

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 737 に記載の方法と同様にして 4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン 375 mg からアミノ体 310 mg を得た。このアミノ体 135 mg より、実施例 737 に記載の方法により、3-フルオロフェニルイソシアネート(90 μl)を用いて、表題化合物 250 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.72-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.2Hz), 8.44 (1H, d, J=6.2Hz), 8.68(1H, s,), 8.86(1H, s,), 8.95(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 739-1

4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン

製造例 7 3 7 — 1 に記載の方法により、Seans Acad. Sci., Ser, C(1967) 264(1)100 に記載の化合物 4-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジン 3 1 5 m g から表題化合物 3 8 2 m g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.63-7.69(2H, m), 7.70 (1H, d, J=6.1Hz), 8.32-8.38(2H, m), 8.51 (1H, d, J=6.1Hz), 8.73(1H, s,)

実施例 7 4 0

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) ウレア

実施例 7 3 9 に記載のアミノ体 1 5 0 m g から実施例 7 3 7 と同様の方法により 4-フルオロフェニルイソシアネート (9 4 μ l) を用いて表題化合物 1 3 5 m g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.00-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.1Hz), 8.44 (1H, d, J=6.1Hz), 8.67(1H, s), 8.73(1H, s), 8.78(1H, s)

実施例 7 4 1

N-(4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル)-N'-(3-メタンスルホニルフェニル) ウレア

WO 97/17329 の方法により得られる 4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニルアミン (296 mg, 1.00 mmol) 及び (3-メタンスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (291 mg, 1.00 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) 中、85℃にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (430 mg, 0.871 mmol, 87 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.62 (6H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.11-8.15 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 4 2

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—メチルウレア

N—(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)—N'—メチルウレア (125 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に加え、ここに *tert*-ブチル 4-(プロモメチル)—1-ピペリジンカルボキシレート (141 mg) と炭酸カリウム (93 mg) とを加え、60℃で3時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗成生物を酢酸エチルで再結晶し、*tert*-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)—1-ピペリジンカルボキシレート (21 mg) を淡黄色結晶として得た。これをトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) に溶解し、10分間室温で攪拌した。ここに水 2 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (16 mg) を得た。

H-NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.20-1.35 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 4.12 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.22-8.28 (1H, m), 8.71-8.78 (2H, m).

実施例 7 4 3

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—メチルウレア

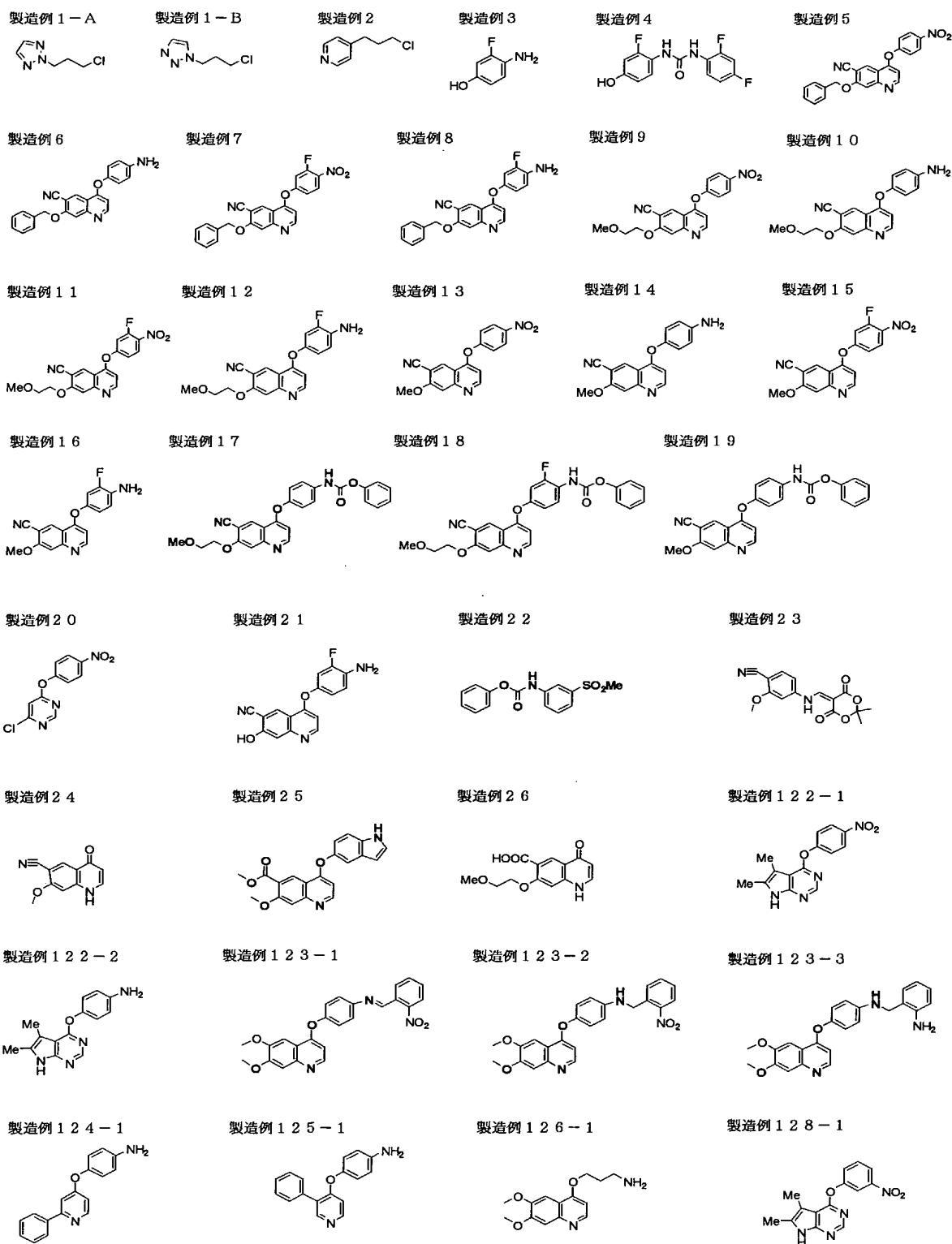
N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—メチルウレア (15 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.03 ml)、酢酸 (0.06 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (5.0 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、溶媒留去して粗生成物を得た。これを酢酸エチルで再結晶

し表記化合物 (10 mg) を白色結晶として得た。

H-NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.13-1.47 (2H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.78-2.87(2H, m), 4.17 (2H, d, J=6.0Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.95(1H, brs), 7.22-7.28 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 8.22-8.29 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m).

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表4～表51に示す。

【表 4】



【表 5】

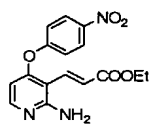
製造例 128-2 	製造例 129-1 	製造例 129-2 	製造例 132-1
製造例 132-2 	製造例 141-1 	製造例 142-1 	製造例 144-1
製造例 145-1 	製造例 152-1 	製造例 152-2 	製造例 152-3
製造例 152-4 	製造例 152-5 	製造例 153-1 	製造例 153-2
製造例 153-3 	製造例 153-4 	製造例 153-5 	
製造例 153-6 	製造例 153-7 	製造例 153-8 	
製造例 154-1 	製造例 155-1 	製造例 156-1 	

【表 6】

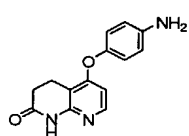
製造例 157-1	製造例 158-1	製造例 159-1
製造例 160-1	製造例 160-2	製造例 160-3
製造例 161-1	製造例 161-2	製造例 162-1
製造例 162-2	製造例 163-1	製造例 163-2
製造例 171-1	製造例 171-2	製造例 175-1
製造例 171-2	製造例 179-1	製造例 179-2
製造例 181-1	製造例 182-1	製造例 182-2

【表 7】

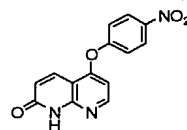
製造例 182-3



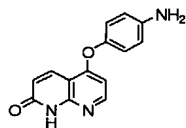
製造例 182-4



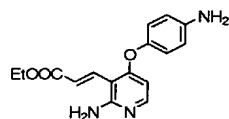
製造例 183-1



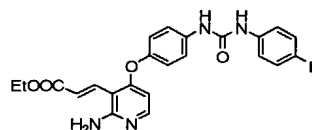
製造例 183-2



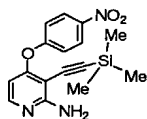
製造例 184-1



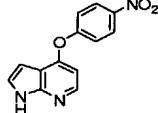
製造例 184-2



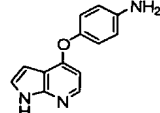
製造例 185-1



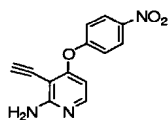
製造例 185-2



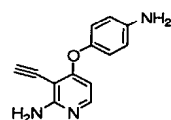
製造例 185-3



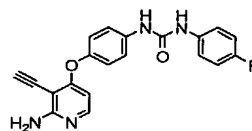
製造例 186-1



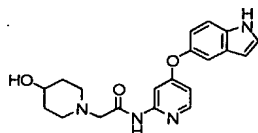
製造例 186-2



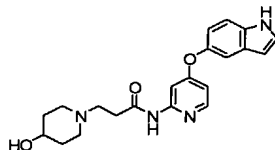
製造例 186-3



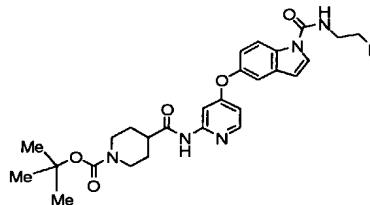
製造例 190-1



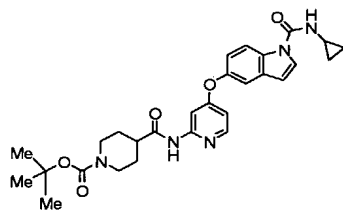
製造例 192-1



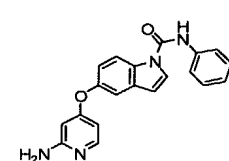
製造例 193-1



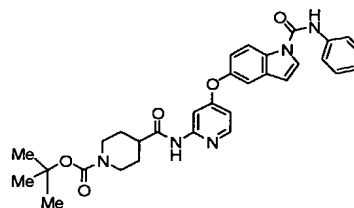
製造例 195-1



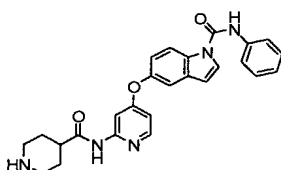
製造例 197-1



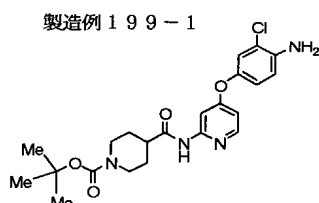
製造例 197-2



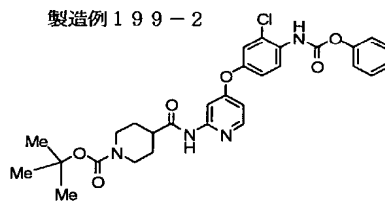
製造例 197-3



製造例 199-1

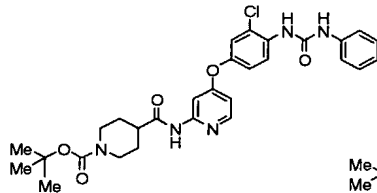


製造例 199-2

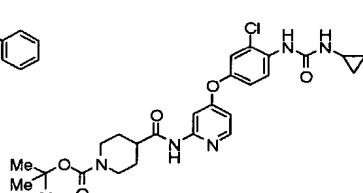


【表 8】

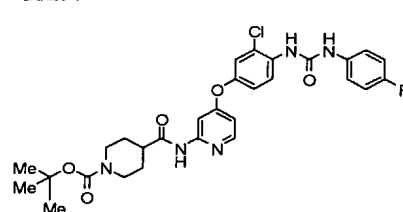
製造例 199-3



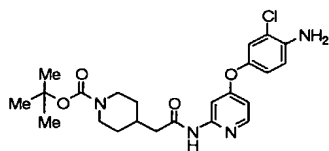
製造例 200-1



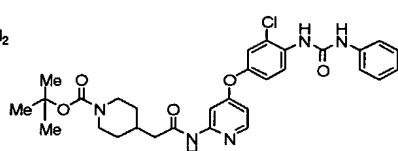
製造例 201-1



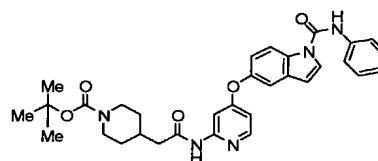
製造例 203-1



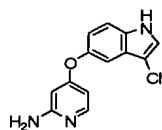
製造例 203-2



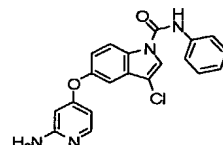
製造例 204-1



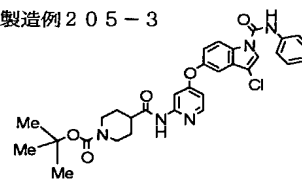
製造例 205-1



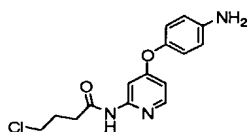
製造例 205-2



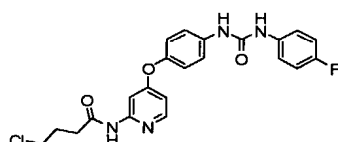
製造例 205-3



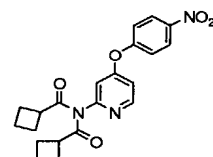
製造例 206-1



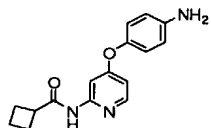
製造例 206-2



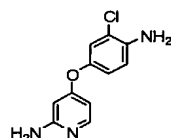
製造例 207-1



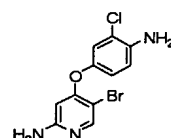
製造例 207-2



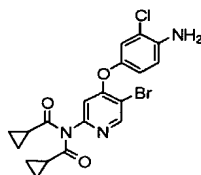
製造例 208-1



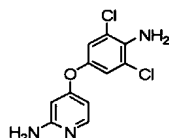
製造例 209-1



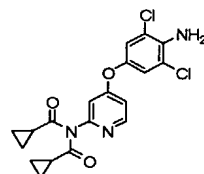
製造例 209-2



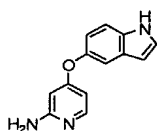
製造例 210-1



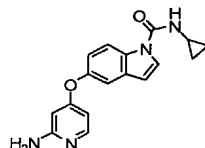
製造例 210-2



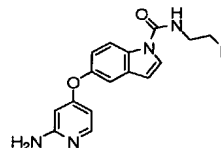
製造例 211-1



製造例 211-2

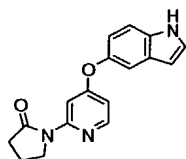


製造例 215-1

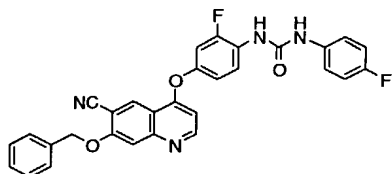


【表 9】

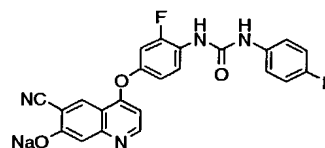
製造例 2 1 6 - 1



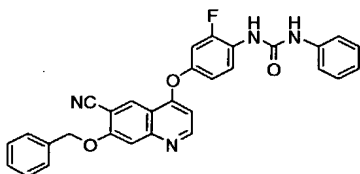
製造例 2 1 7 - 1



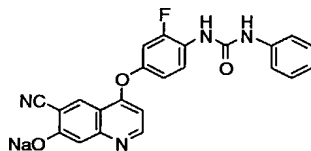
製造例 2 1 7 - 2



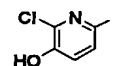
製造例 2 1 9 - 1



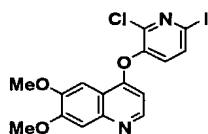
製造例 2 1 9 - 2



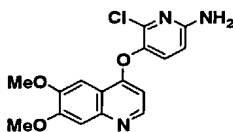
製造例 2 2 2 - 1



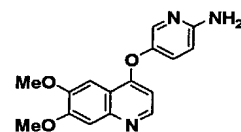
製造例 2 2 2 - 2



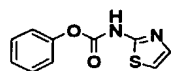
製造例 2 2 2 - 3



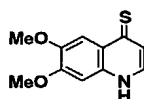
製造例 2 2 2 - 4



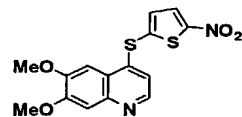
製造例 2 2 4 - 1



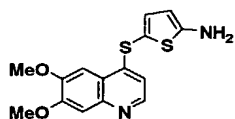
製造例 2 2 6 - 1



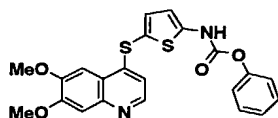
製造例 2 2 6 - 2



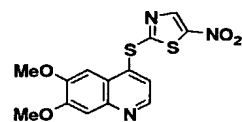
製造例 2 2 6 - 3



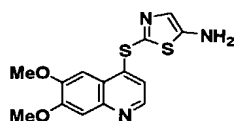
製造例 2 3 2 - 1



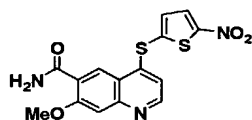
製造例 2 3 5 - 1



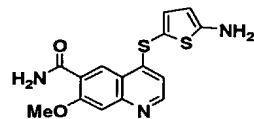
製造例 2 3 5 - 2



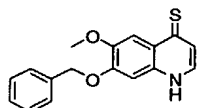
製造例 2 4 4 - 1



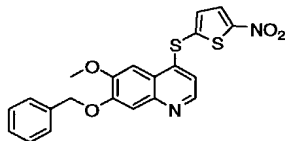
製造例 2 4 4 - 2



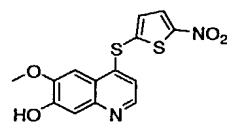
製造例 2 4 7 - 1



製造例 2 4 7 - 2



製造例 2 4 7 - 3



【表 10】

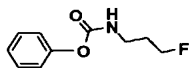
製造例 2 4 7 - 4	製造例 2 4 7 - 5	製造例 2 4 8 - 1
製造例 2 4 8 - 2	製造例 2 4 8 - 3	製造例 2 4 9 - 1
製造例 2 4 9 - 2	製造例 2 4 9 - 3	製造例 2 4 9 - 4
製造例 2 4 9 - 5	製造例 2 5 2 - 1	製造例 2 5 2 - 2
製造例 2 5 2 - 3	製造例 2 6 2 - 1	製造例 2 6 3 - 1
製造例 2 6 3 - 2	製造例 2 6 3 - 3	製造例 2 6 7 - 1
製造例 2 6 7 - 2	製造例 2 7 6 - 1	製造例 2 7 6 - 2

【表 1 1】

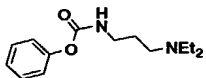
製造例 277-1	製造例 277-2	製造例 280-1
製造例 280-2	製造例 284-1	製造例 287-1
製造例 301-1	製造例 302-2	製造例 302-3
製造例 303-1	製造例 305-1	製造例 307-1
製造例 310-1	製造例 311-1	製造例 313-1
製造例 314-1	製造例 316-1	製造例 318-1
製造例 320-1	製造例 322-1	製造例 323-1

【表 12】

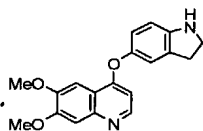
製造例 324-1



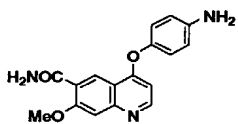
製造例 327-1



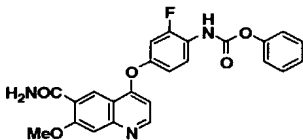
製造例 335-1



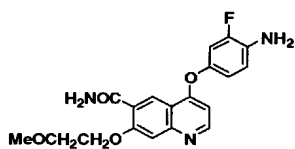
製造例 347-1



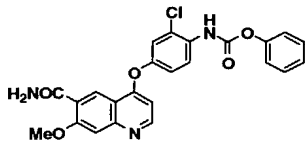
製造例 353-1



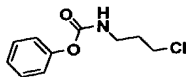
製造例 363-1



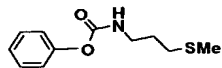
製造例 368-1



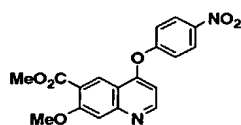
製造例 325-1



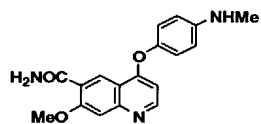
製造例 328-1



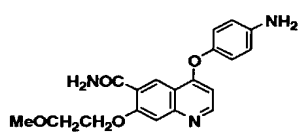
製造例 339-1



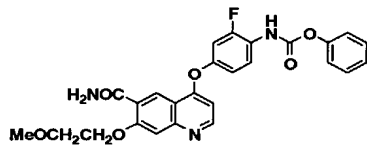
製造例 348-1



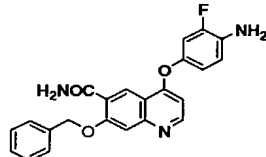
製造例 360-1



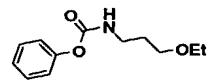
製造例 363-2



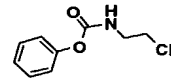
製造例 370-1



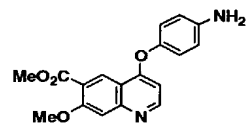
製造例 326-1



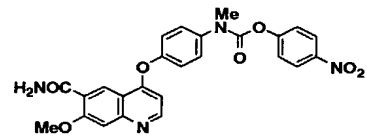
製造例 329-1



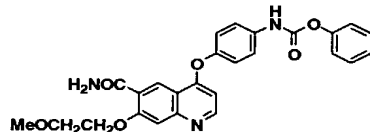
製造例 339-2



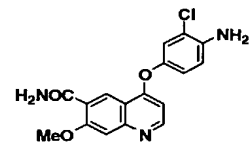
製造例 350-1



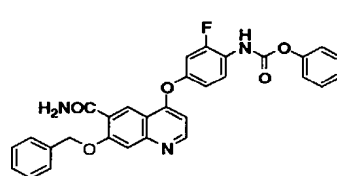
製造例 360-2



製造例 366-1

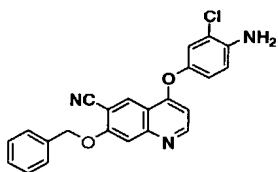


製造例 370-2

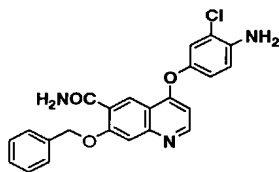


【表 13】

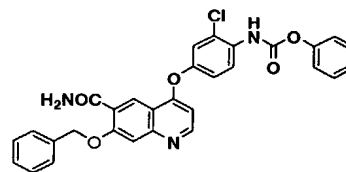
製造例 379-1



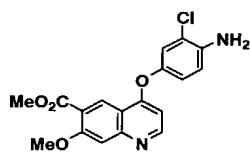
製造例 379-2



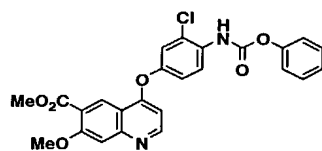
製造例 379-3



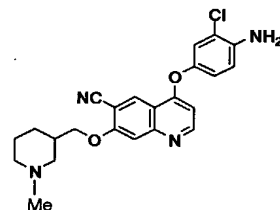
製造例 395-1



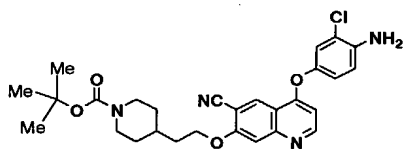
製造例 395-2



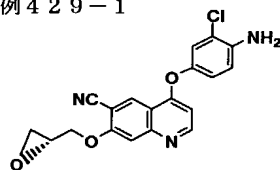
製造例 425-1



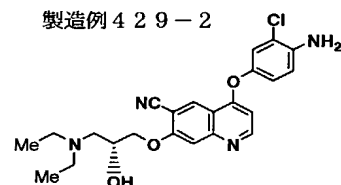
製造例 426-1



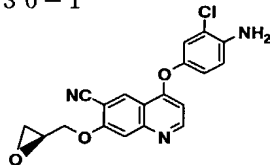
製造例 429-1



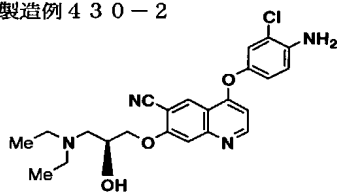
製造例 429-2



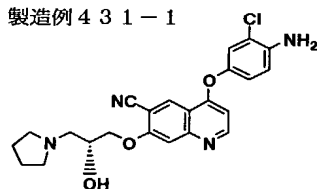
製造例 430-1



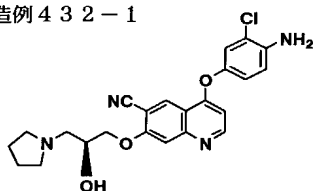
製造例 430-2



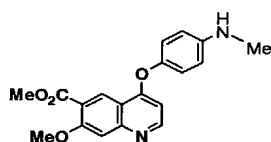
製造例 431-1



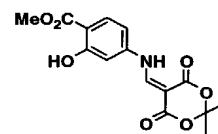
製造例 432-1



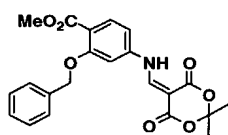
製造例 433-1



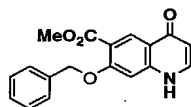
製造例 457-1



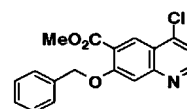
製造例 457-2



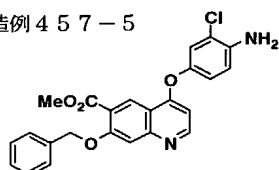
製造例 457-3



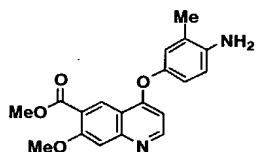
製造例 457-4



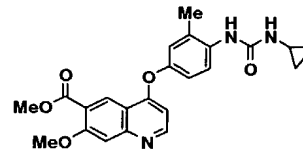
製造例 457-5



製造例 458-1

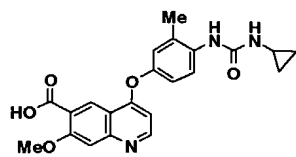


製造例 458-2

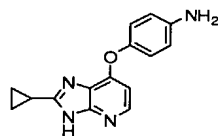


【表 1 4】

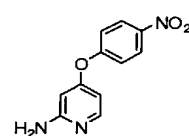
製造例 4 5 8-3



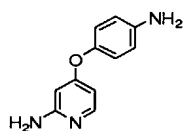
製造例 4 6 1-1



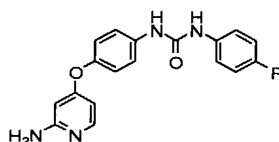
製造例 4 6 2-1



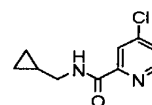
製造例 4 6 2-2



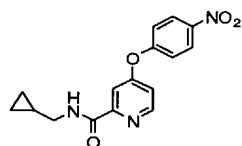
製造例 4 6 2-3



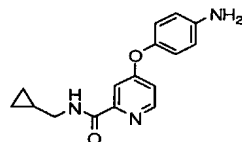
製造例 4 6 7-1



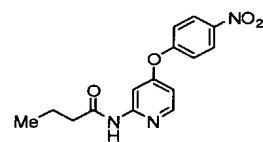
製造例 4 6 7-2



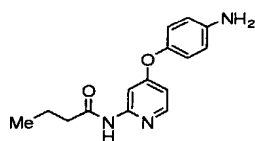
製造例 4 6 7-3



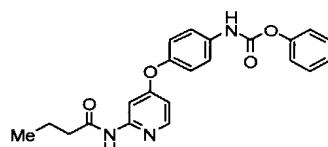
製造例 4 6 8-1



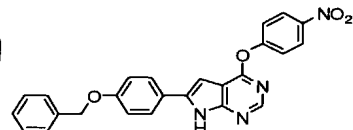
製造例 4 6 8-2



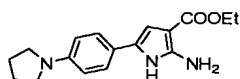
製造例 4 6 8-3



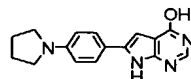
製造例 4 7 4-1



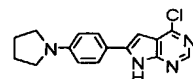
製造例 4 7 5-1



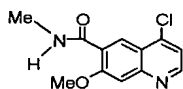
製造例 4 7 5-2



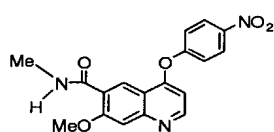
製造例 4 7 5-3



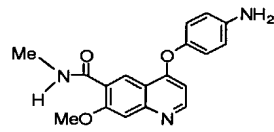
製造例 4 7 6-1



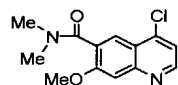
製造例 4 7 6-2



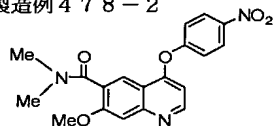
製造例 4 7 6-3



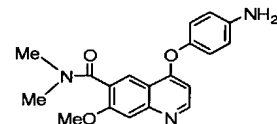
製造例 4 7 8-1



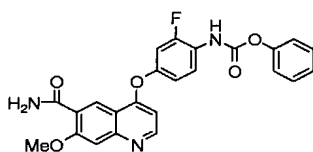
製造例 4 7 8-2



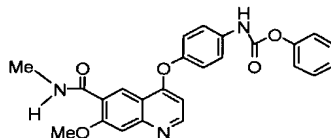
製造例 4 7 8-3



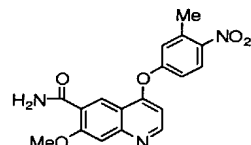
製造例 4 8 2-1



製造例 4 8 4-1

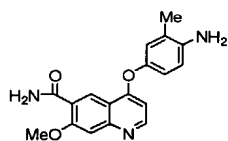


製造例 4 8 8-1

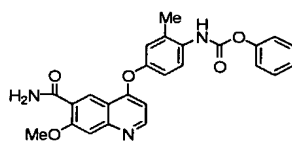


【表 15】

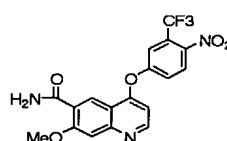
製造例 488-2



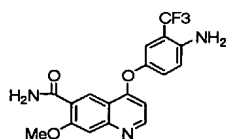
製造例 488-3



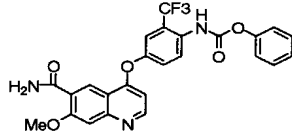
製造例 489-1



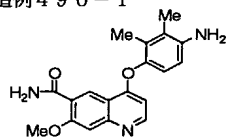
製造例 489-2



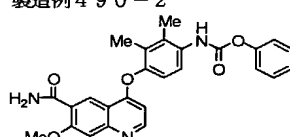
製造例 489-3



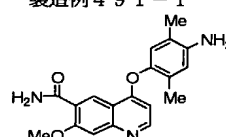
製造例 490-1



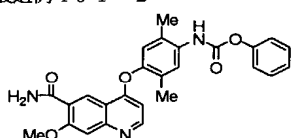
製造例 490-2



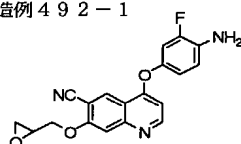
製造例 491-1



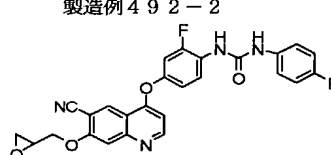
製造例 491-2



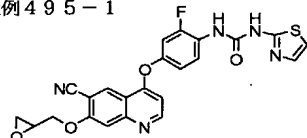
製造例 492-1



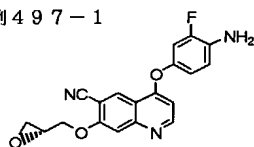
製造例 492-2



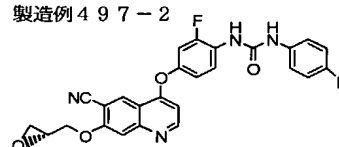
製造例 495-1



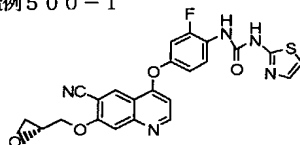
製造例 497-1



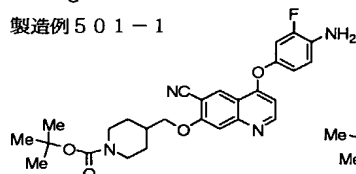
製造例 497-2



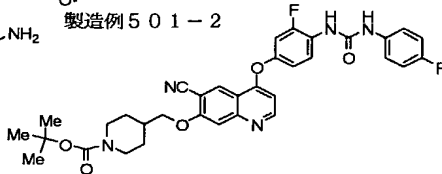
製造例 500-1



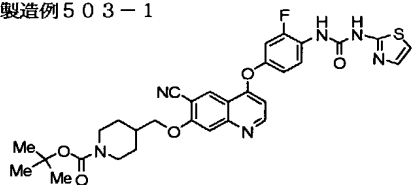
製造例 501-1



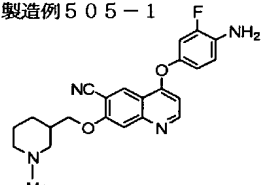
製造例 501-2



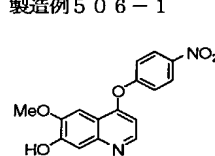
製造例 503-1



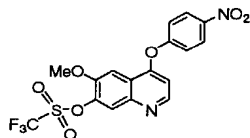
製造例 505-1



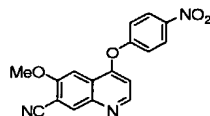
製造例 506-1



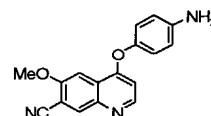
製造例 506-2



製造例 506-3

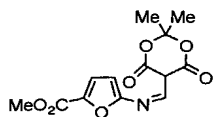


製造例 506-4

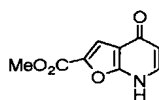


【表 16】

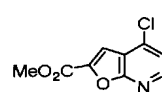
製造例 510-1



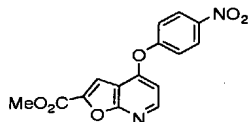
製造例 510-2



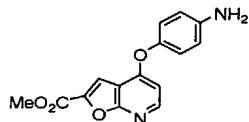
製造例 510-22



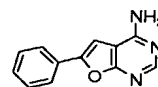
製造例 510-3



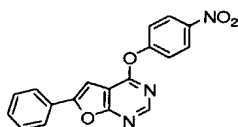
製造例 510-4



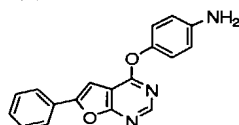
製造例 512-1



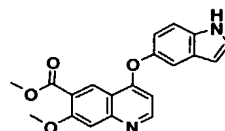
製造例 512-2



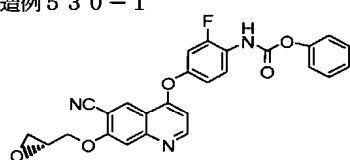
製造例 512-3



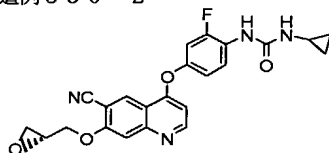
製造例 513-1



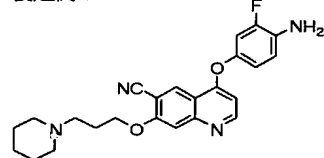
製造例 530-1



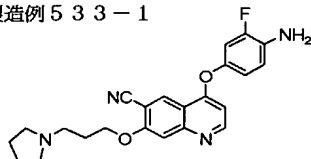
製造例 530-2



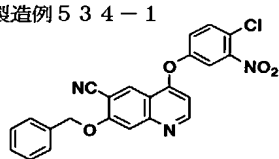
製造例 532-1



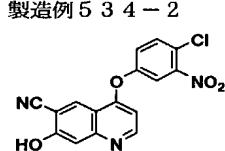
製造例 533-1



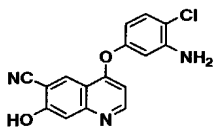
製造例 534-1



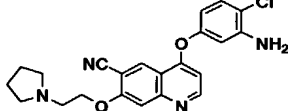
製造例 534-2



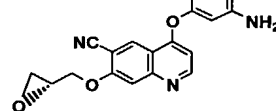
製造例 534-3



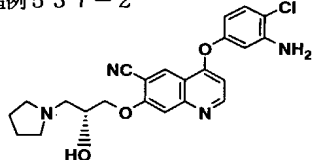
製造例 534-4



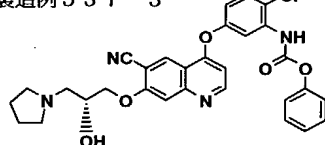
製造例 537-1



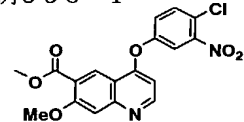
製造例 537-2



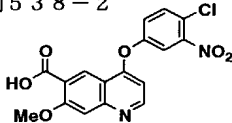
製造例 537-3



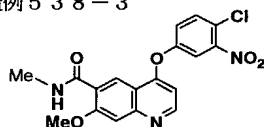
製造例 538-1



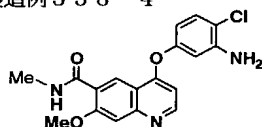
製造例 538-2



製造例 538-3

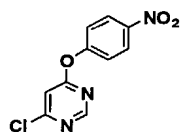


製造例 538-4

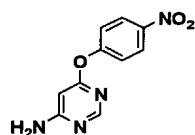


【表 17】

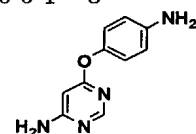
製造例 551-1



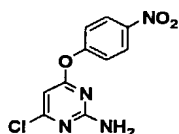
製造例 551-2



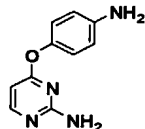
製造例 551-3



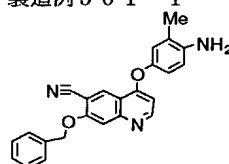
製造例 557-1



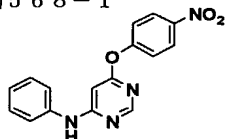
製造例 557-2



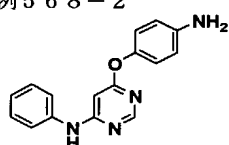
製造例 561-1



製造例 568-1



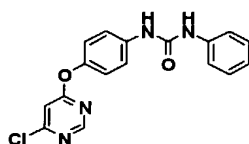
製造例 568-2



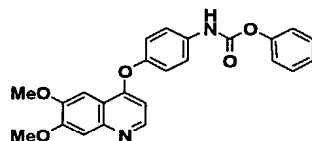
製造例 574-1



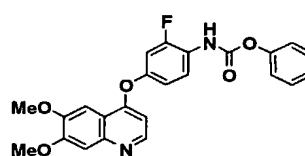
製造例 574-2



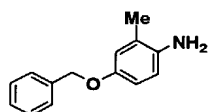
製造例 591-1



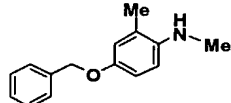
製造例 593-1



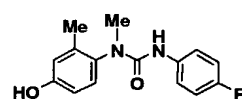
製造例 616-1



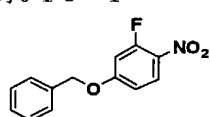
製造例 616-2



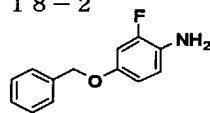
製造例 616-3



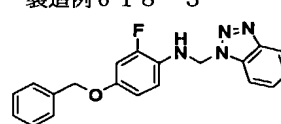
製造例 618-1



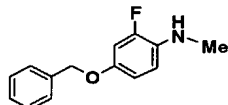
製造例 618-2



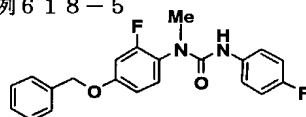
製造例 618-3



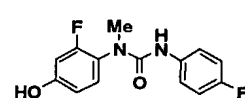
製造例 618-4



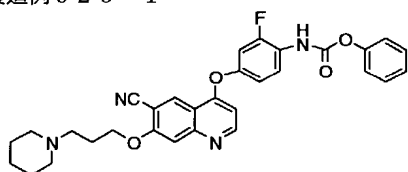
製造例 618-5



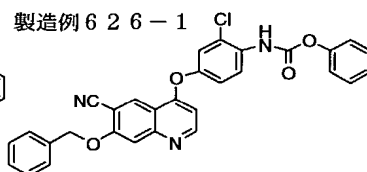
製造例 618-6



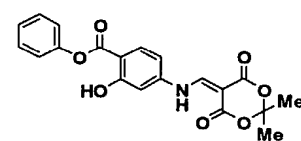
製造例 625-1



製造例 626-1

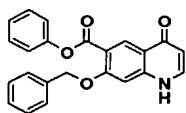


製造例 645-1

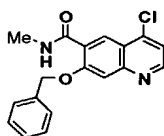


【表 18】

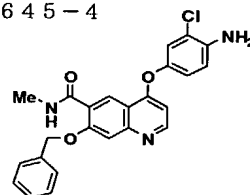
製造例 645-2



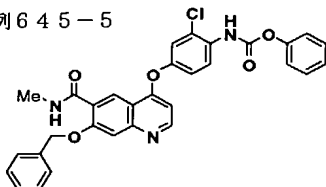
製造例 645-3



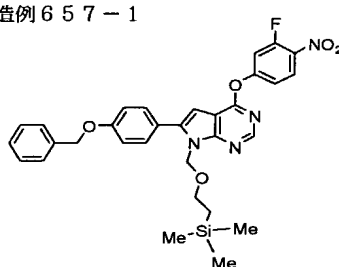
製造例 645-4



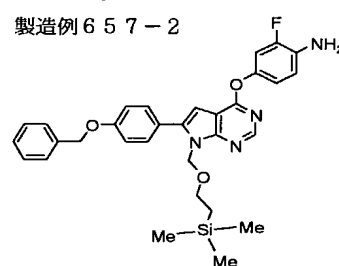
製造例 645-5



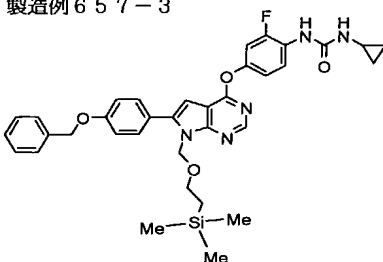
製造例 657-1



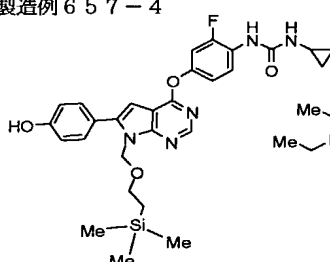
製造例 657-2



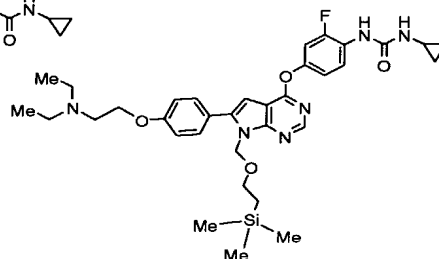
製造例 657-3



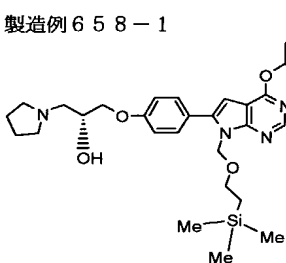
製造例 657-4



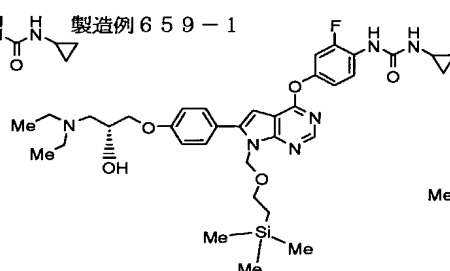
製造例 657-5



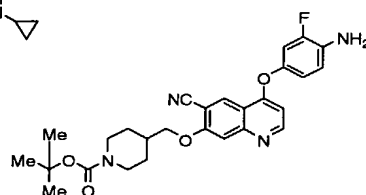
製造例 658-1



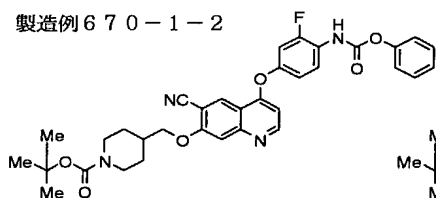
製造例 659-1



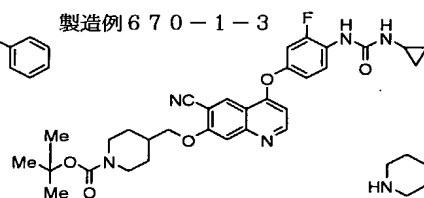
製造例 670-1-1



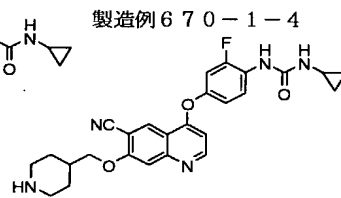
製造例 670-1-2



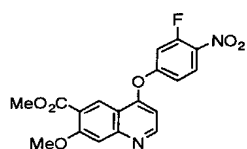
製造例 670-1-3



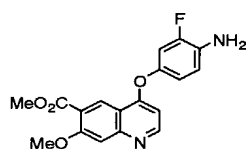
製造例 670-1-4



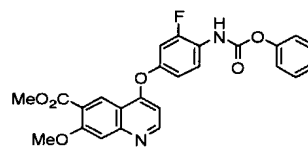
製造例 671-1



製造例 671-2

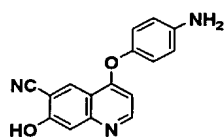


製造例 671-3

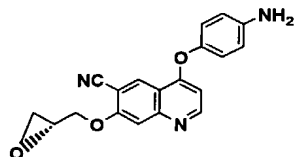


【表 19】

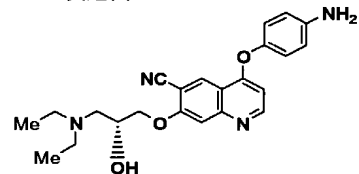
製造例 7 13-1



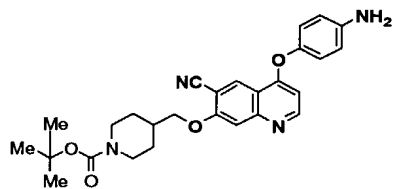
製造例 7 13-2



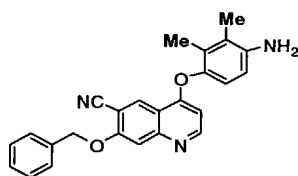
製造例 7 13-3



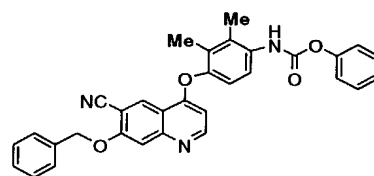
製造例 7 15-1



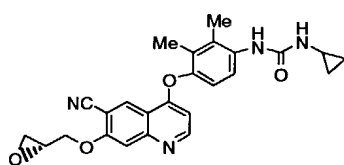
製造例 7 20-1



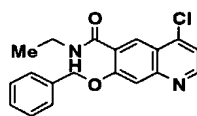
製造例 7 20-2



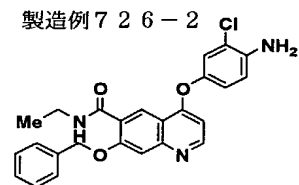
製造例 7 23-1



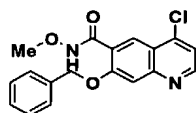
製造例 7 26-1



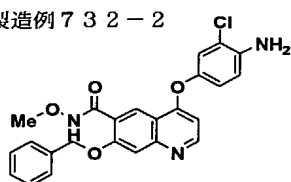
製造例 7 26-2



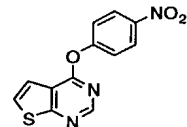
製造例 7 32-1



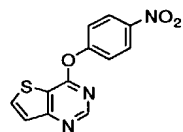
製造例 7 32-2



製造例 7 37-1



製造例 7 39-1

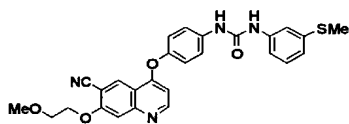


【表 20】

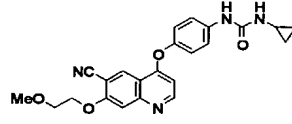
<p>实施例 1</p>	<p>实施例 2</p>	<p>实施例 3</p>
<p>实施例 4-A</p>	<p>实施例 4-B</p>	<p>实施例 5-A</p>
<p>实施例 5-B</p>	<p>实施例 6-A</p>	<p>实施例 6-B</p>
<p>实施例 7</p>	<p>实施例 8</p>	<p>实施例 9</p>
<p>实施例 10</p>	<p>实施例 11</p>	<p>实施例 12</p>
<p>实施例 13</p>	<p>实施例 14</p>	<p>实施例 15</p>
<p>实施例 16</p>	<p>实施例 17</p>	<p>实施例 18</p>
<p>实施例 19</p>	<p>实施例 20</p>	<p>实施例 21</p>

【表 2 1】

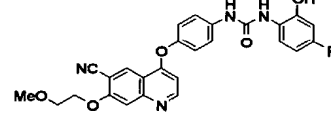
实施例 2 2



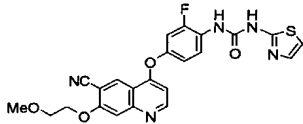
实施例 2 3



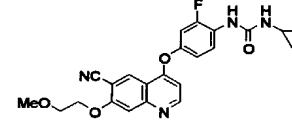
实施例 2 4



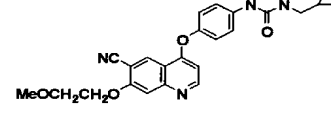
实施例 2 5



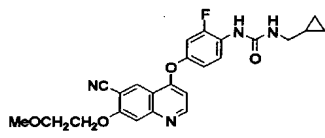
实施例 2 6



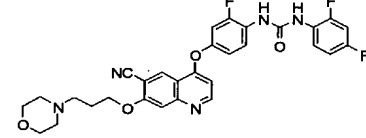
实施例 2 7



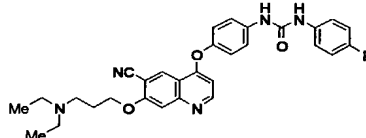
实施例 2 8



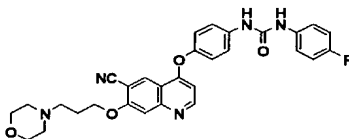
实施例 2 9



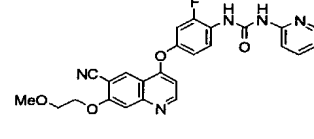
实施例 3 0



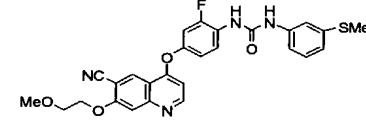
实施例 3 1



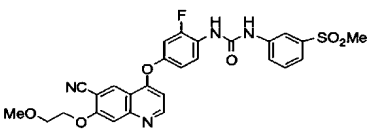
实施例 3 2



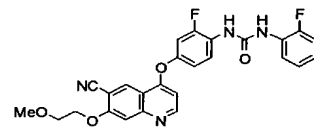
实施例 3 3



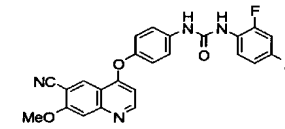
实施例 3 4



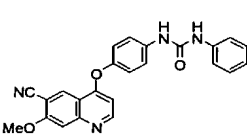
实施例 3 5



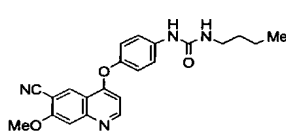
实施例 3 6



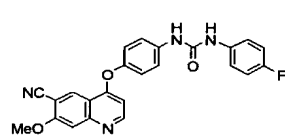
实施例 3 7



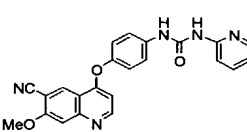
实施例 3 8



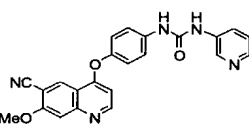
实施例 3 9



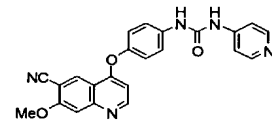
实施例 4 0



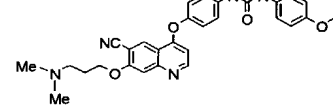
实施例 4 1



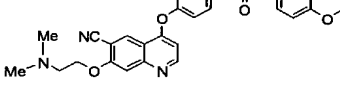
实施例 4 2



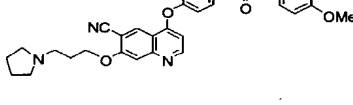
实施例 4 3



实施例 4 4

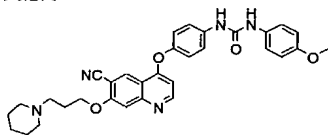


实施例 4 5

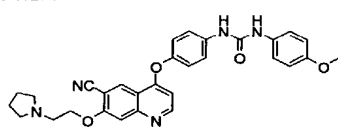


【表 2 2】

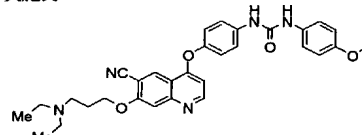
实施例 4 6



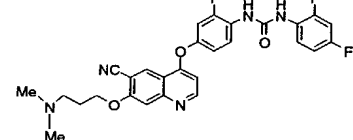
实施例 4 7



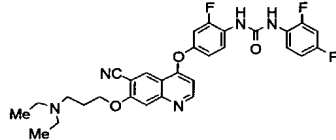
实施例 4 8



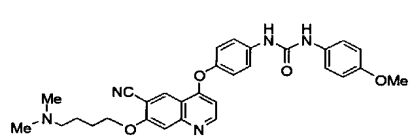
实施例 4 9



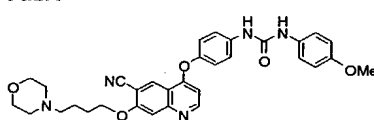
实施例 5 0



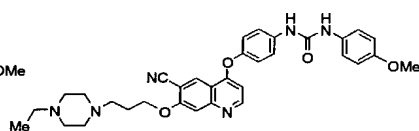
实施例 5 1



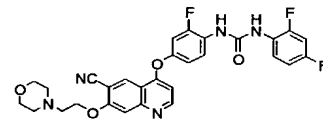
实施例 5 2



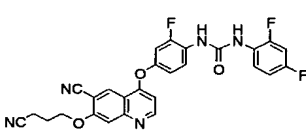
实施例 5 3



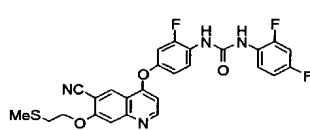
实施例 5 4



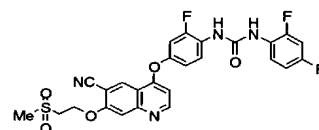
实施例 5 5



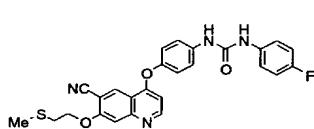
实施例 5 6



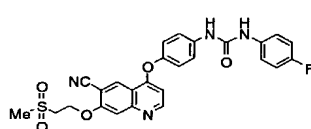
实施例 5 7



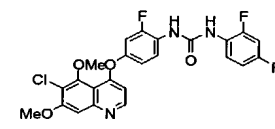
实施例 5 8



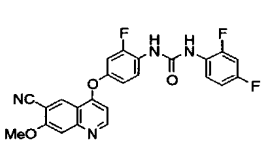
实施例 5 9



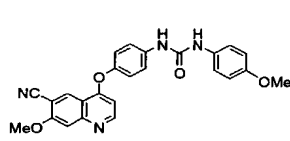
实施例 6 0



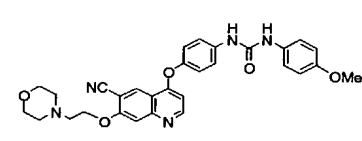
实施例 6 1



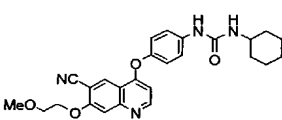
实施例 6 2



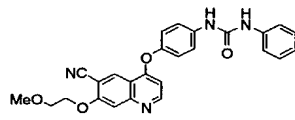
实施例 6 3



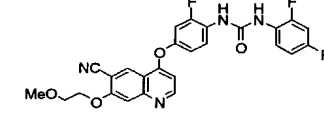
实施例 6 4



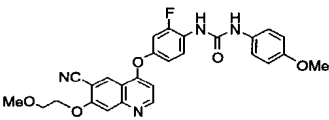
实施例 6 5



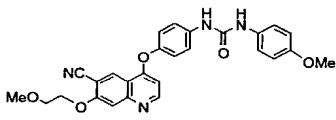
实施例 6 6



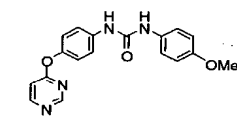
实施例 6 7



实施例 6 8

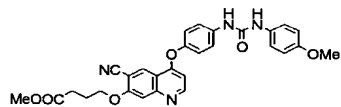


实施例 6 9

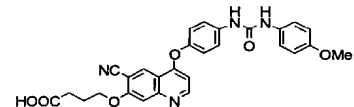


【表 2 3】

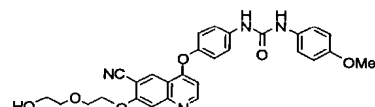
实施例 7 0



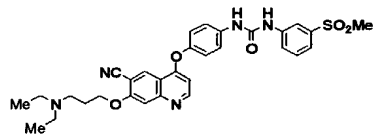
实施例 7 1



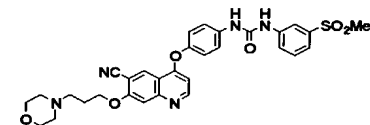
实施例 7 2



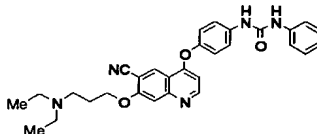
实施例 7 3



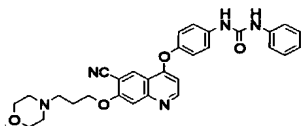
实施例 7 4



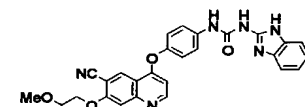
实施例 7 5



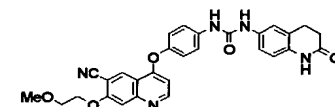
实施例 7 6



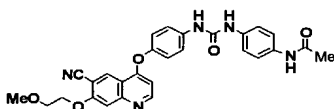
实施例 7 7



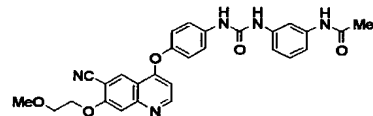
实施例 7 8



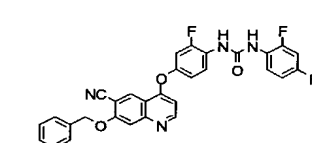
实施例 7 9



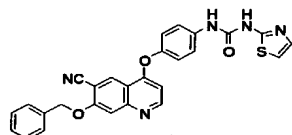
实施例 8 0



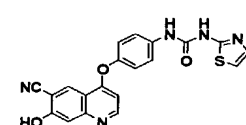
实施例 8 1



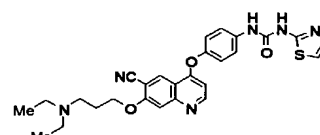
实施例 8 2



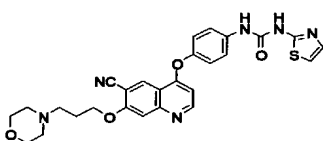
实施例 8 3



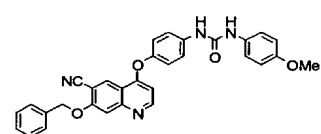
实施例 8 4



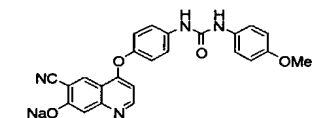
实施例 8 5



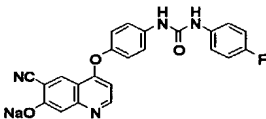
实施例 8 6



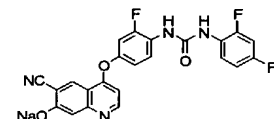
实施例 8 7



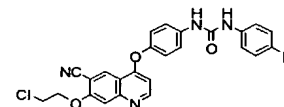
实施例 8 8



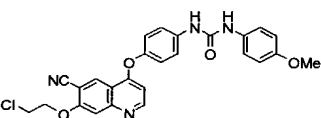
实施例 8 9



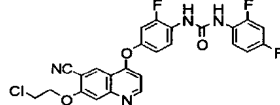
实施例 9 0



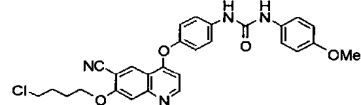
实施例 9 1



实施例 9 2

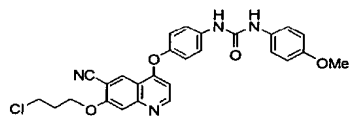


实施例 9 3

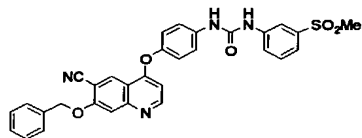


【表 2 4】

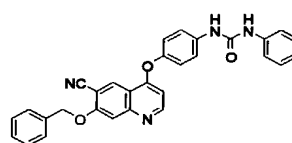
实施例 9 4



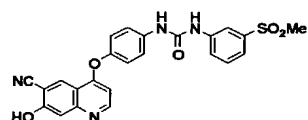
实施例 9 5



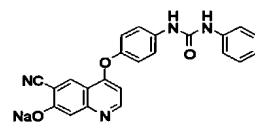
实施例 9 6



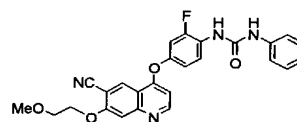
实施例 9 7



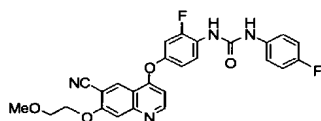
实施例 9 8



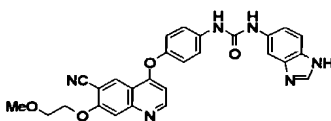
实施例 9 9



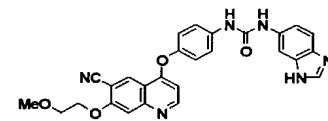
实施例 100



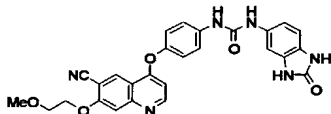
实施例 101-B



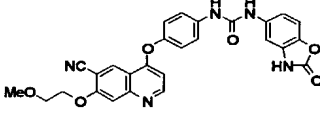
实施例 101-A



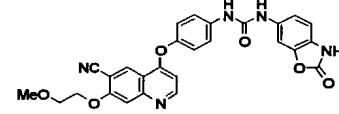
实施例 102



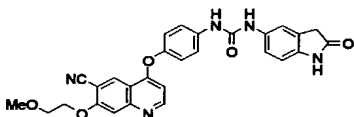
实施例 103



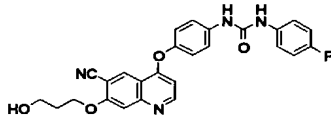
实施例 104



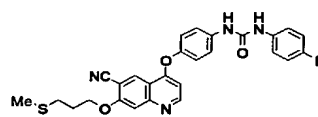
实施例 105



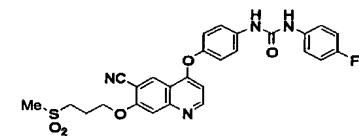
实施例 106



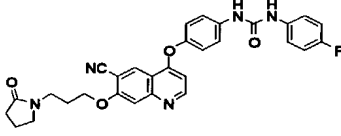
实施例 107



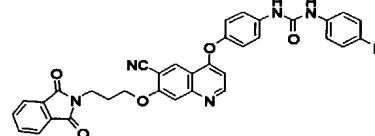
实施例 108



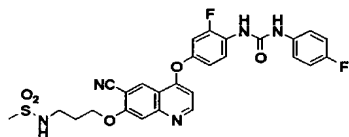
实施例 109



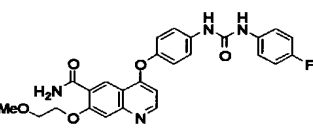
实施例 110



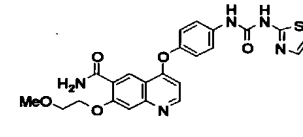
实施例 111



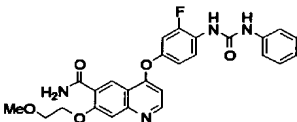
实施例 112



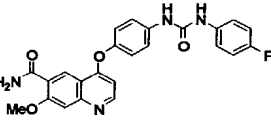
实施例 113



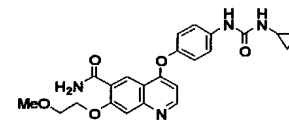
实施例 114



实施例 115

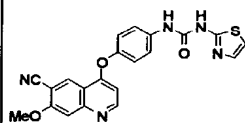


实施例 116

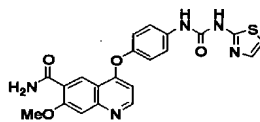


【表 25】

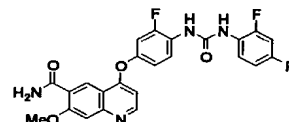
实施例 117



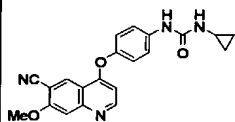
实施例 118



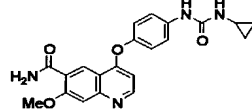
实施例 119



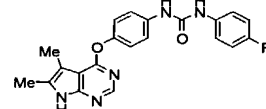
实施例 120



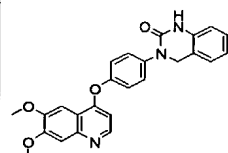
实施例 121



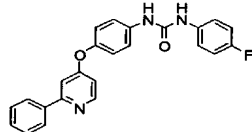
实施例 122



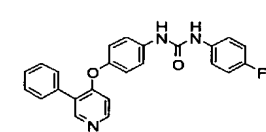
实施例 123



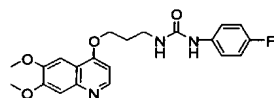
实施例 124



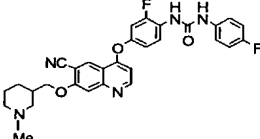
实施例 125



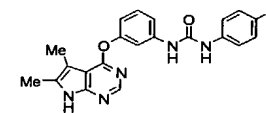
实施例 126



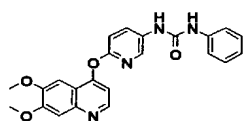
实施例 127



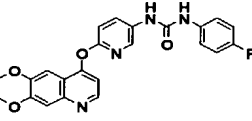
实施例 128



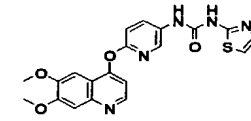
实施例 129



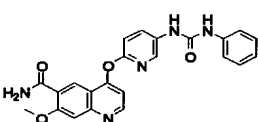
实施例 130



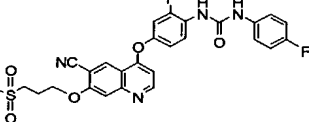
实施例 131



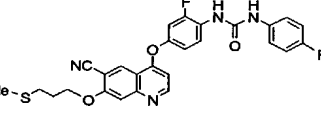
实施例 132



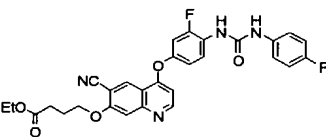
实施例 133



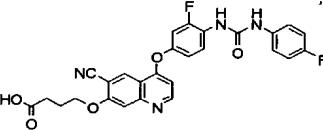
实施例 134



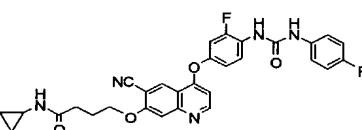
实施例 135



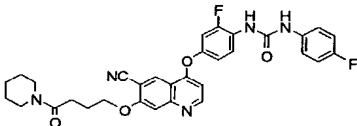
实施例 136



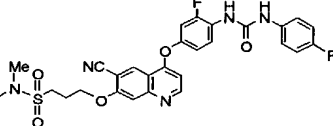
实施例 137



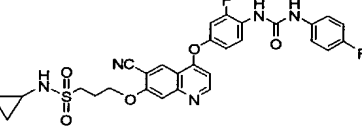
实施例 138



实施例 139



实施例 140

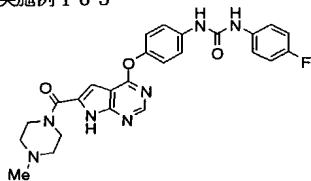


【表 2 6】

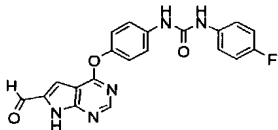
<p>实施例 1 4 1</p>	<p>实施例 1 4 2</p>	<p>实施例 1 4 3</p>
<p>实施例 1 4 4</p>	<p>实施例 1 4 5</p>	<p>实施例 1 4 6</p>
<p>实施例 1 4 7</p>	<p>实施例 1 4 8</p>	<p>实施例 1 4 9</p>
<p>实施例 1 5 0</p>	<p>实施例 1 5 1</p>	<p>实施例 1 5 2</p>
<p>实施例 1 5 3</p>	<p>实施例 1 5 4</p>	<p>实施例 1 5 5</p>
<p>实施例 1 5 6</p>	<p>实施例 1 5 7</p>	<p>实施例 1 5 8</p>
<p>实施例 1 5 9</p>	<p>实施例 1 6 0</p>	<p>实施例 1 6 1</p>
<p>实施例 1 6 2</p>	<p>实施例 1 6 3</p>	<p>实施例 1 6 4</p>

【表 2 7】

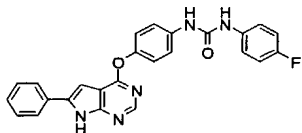
实施例 165



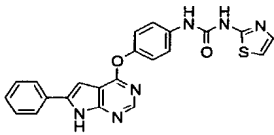
实施例 168



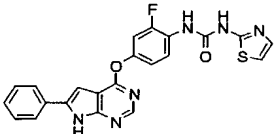
实施例 171



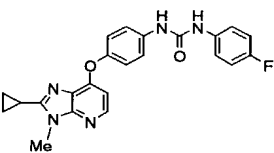
实施例 174



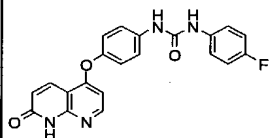
实施例 177



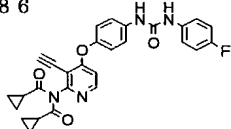
实施例 180



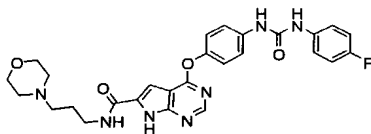
实施例 183



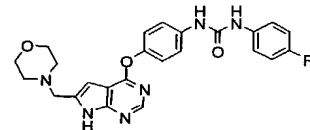
实施例 186



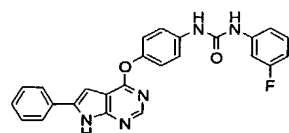
实施例 166



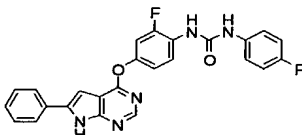
实施例 169



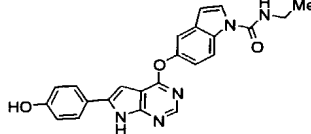
实施例 172



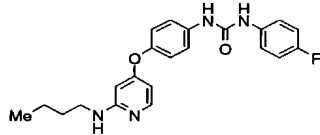
实施例 175



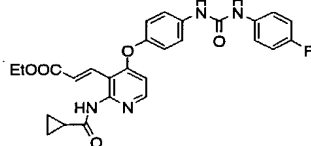
实施例 178



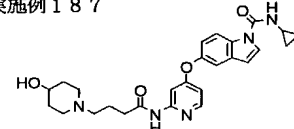
实施例 181



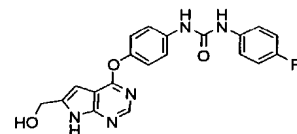
实施例 184



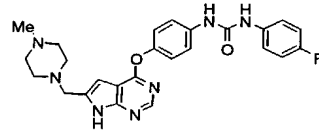
实施例 187



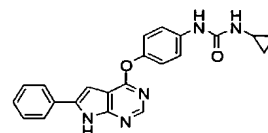
实施例 167



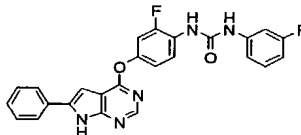
实施例 170



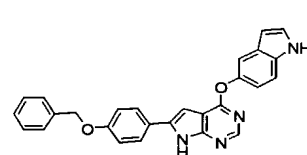
实施例 173



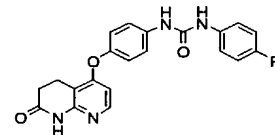
实施例 176



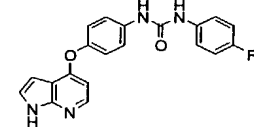
实施例 179



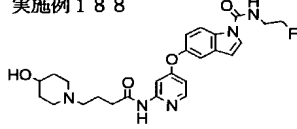
实施例 182



实施例 185

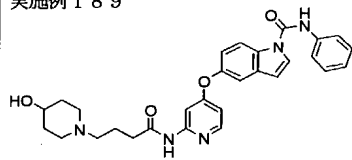


实施例 188

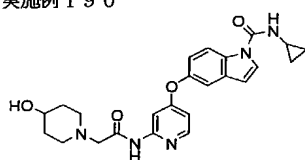


【表 28】

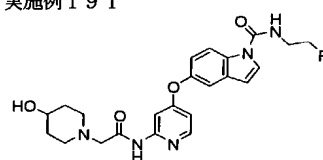
实施例 189



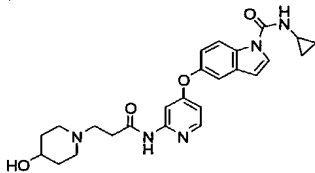
实施例 190



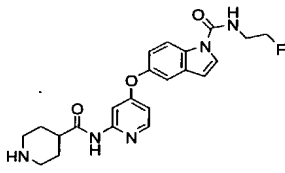
实施例 191



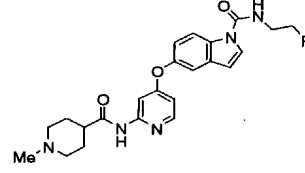
实施例 192



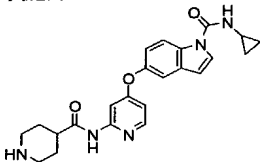
实施例 193



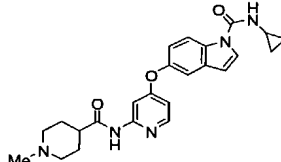
实施例 194



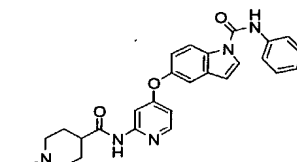
实施例 195



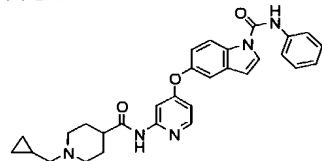
实施例 196



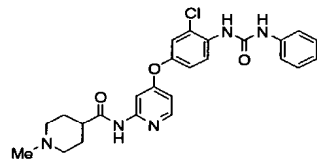
实施例 197



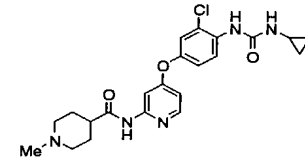
实施例 198



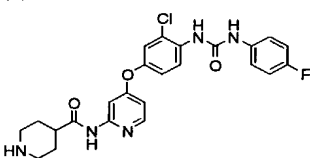
实施例 199



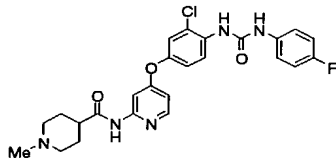
实施例 200



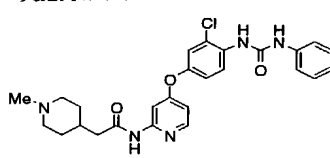
实施例 201



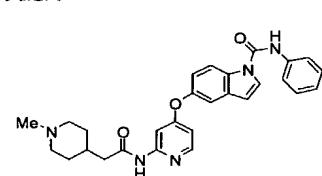
实施例 202



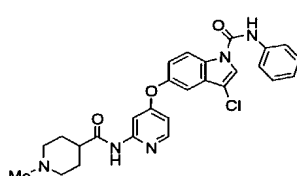
实施例 203



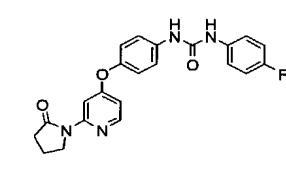
实施例 204



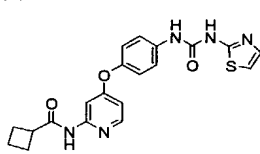
实施例 205



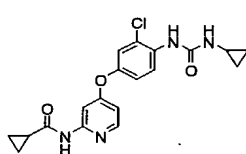
实施例 206



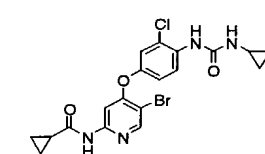
实施例 207



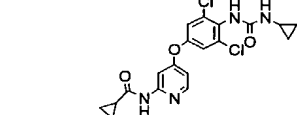
实施例 208



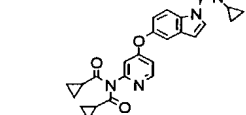
实施例 209



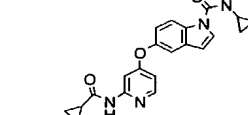
实施例 210



实施例 211



实施例 212

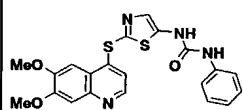


【表 2 9】

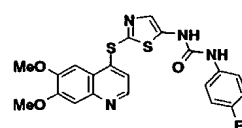
实施例 2 1 3-A	实施例 2 1 3-B	实施例 2 1 3-C
实施例 2 1 4	实施例 2 1 5	实施例 2 1 6
实施例 2 1 7	实施例 2 1 8	实施例 2 1 9
实施例 2 2 0	实施例 2 2 1	实施例 2 2 2
实施例 2 2 3	实施例 2 2 4	实施例 2 2 5
实施例 2 2 6	实施例 2 2 7	实施例 2 2 8
实施例 2 2 9	实施例 2 3 0	实施例 2 3 1
实施例 2 3 2	实施例 2 3 3	实施例 2 3 4

【表 30】

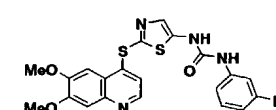
实施例 2 3 5



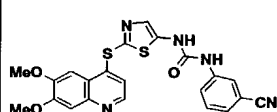
实施例 2 3 6



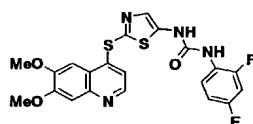
实施例 2 3 7



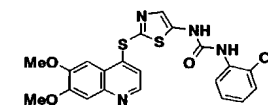
实施例 2 3 8



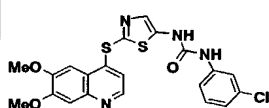
实施例 2 3 9



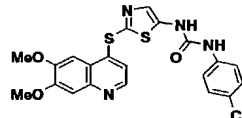
实施例 2 4 0



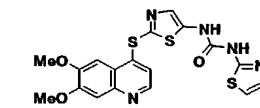
实施例 2 4 1



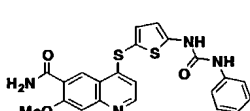
实施例 2 4 2



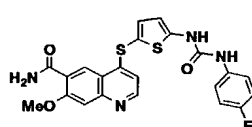
实施例 2 4 3



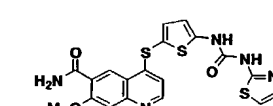
实施例 2 4 4



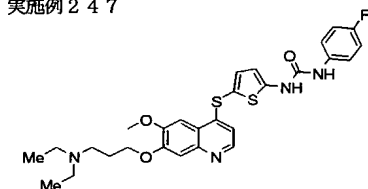
实施例 2 4 5



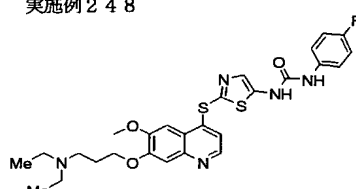
实施例 2 4 6



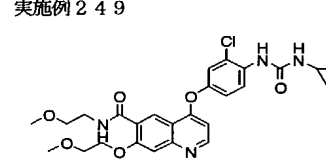
实施例 2 4 7



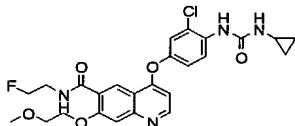
实施例 2 4 8



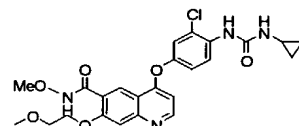
实施例 2 4 9



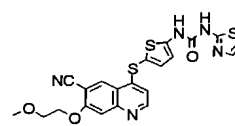
实施例 2 5 0



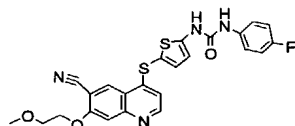
实施例 2 5 1



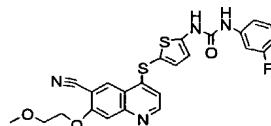
实施例 2 5 2



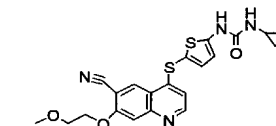
实施例 2 5 3



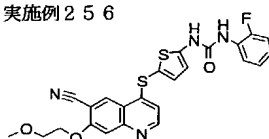
实施例 2 5 4



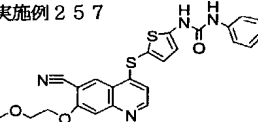
实施例 2 5 5



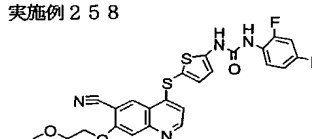
实施例 2 5 6



实施例 2 5 7

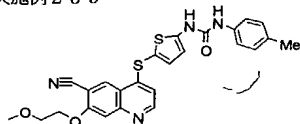


实施例 2 5 8

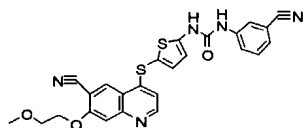


【表 3 1】

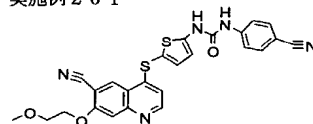
实施例 2 5 9



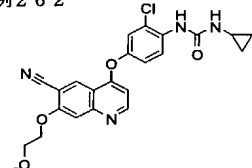
实施例 2 6 0



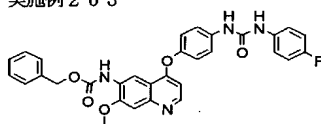
实施例 2 6 1



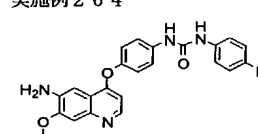
实施例 2 6 2



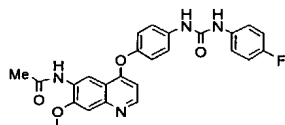
实施例 2 6 3



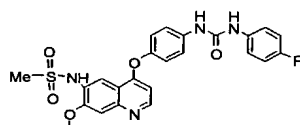
实施例 2 6 4



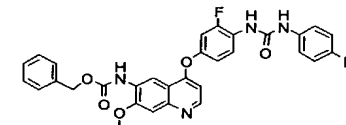
实施例 2 6 5



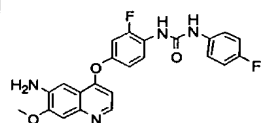
实施例 2 6 6



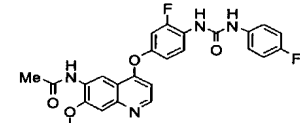
实施例 2 6 7



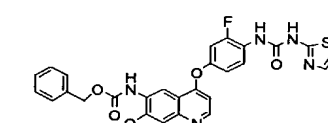
实施例 2 6 8



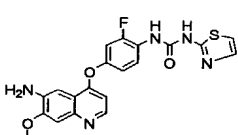
实施例 2 6 9



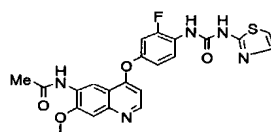
实施例 2 7 0



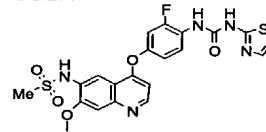
实施例 2 7 1



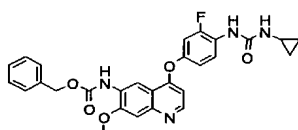
实施例 2 7 2



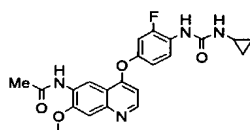
实施例 2 7 3



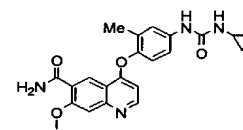
实施例 2 7 4



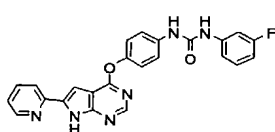
实施例 2 7 5



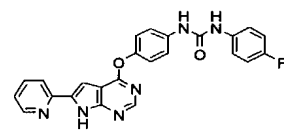
实施例 2 7 6



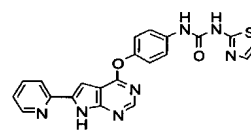
实施例 2 7 7



实施例 2 7 8



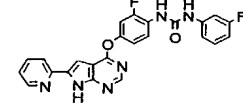
实施例 2 7 9



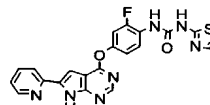
实施例 2 8 0



实施例 2 8 1

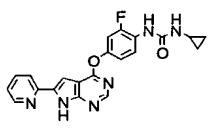


实施例 2 8 2

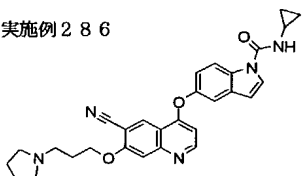


【表 3 2】

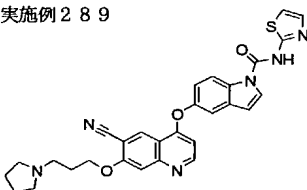
实施例 283



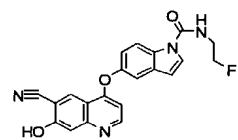
实施例 286



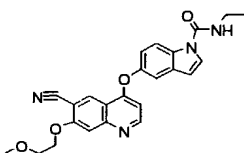
实施例 289



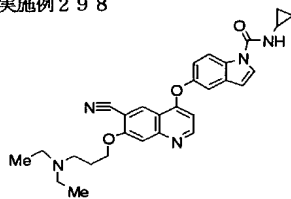
实施例 292



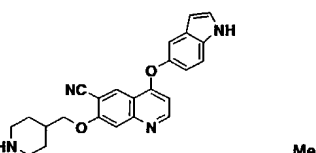
实施例 295



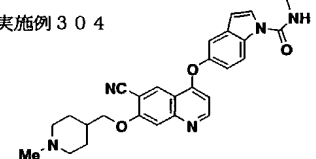
实施例 298



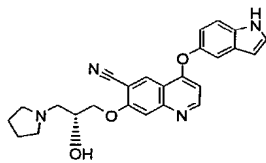
实施例 301



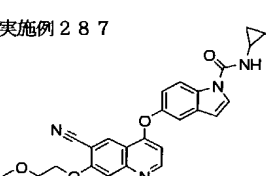
实施例 304



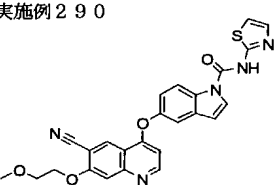
实施例 284



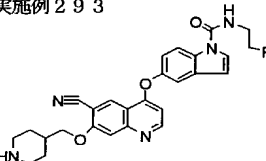
实施例 287



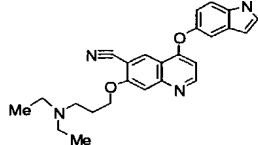
实施例 290



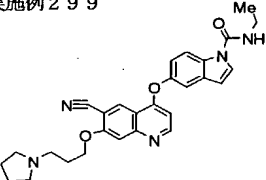
实施例 293



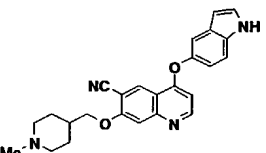
实施例 296



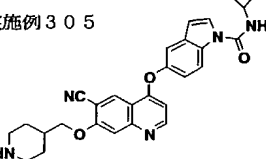
实施例 299



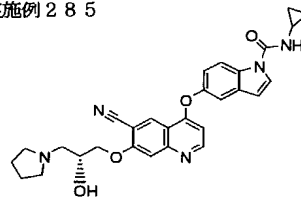
实施例 302



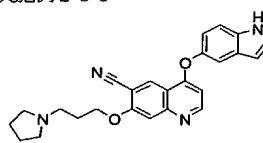
实施例 305



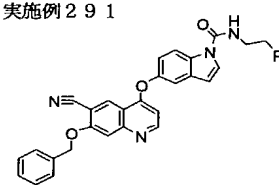
实施例 285



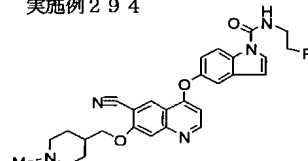
实施例 288



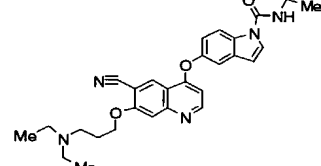
实施例 291



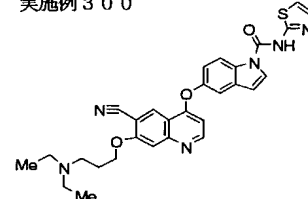
实施例 294



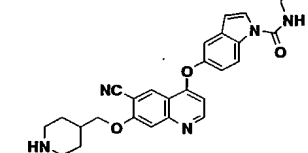
实施例 297



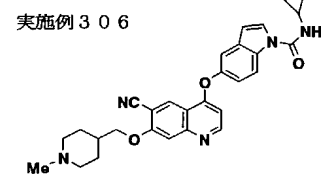
实施例 300



实施例 303

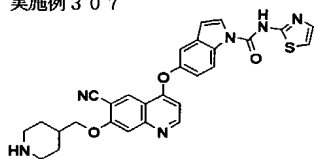


实施例 306

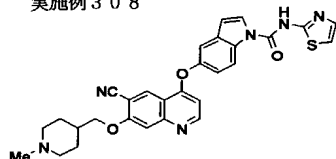


【表 3 3】

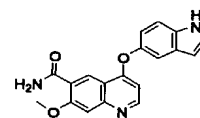
实施例 3 0 7



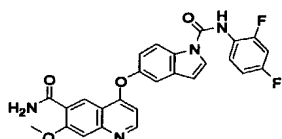
实施例 3 0 8



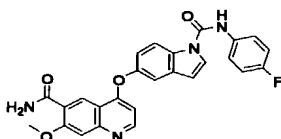
实施例 3 0 9



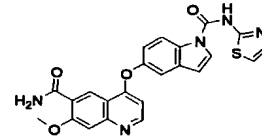
实施例 3 1 0



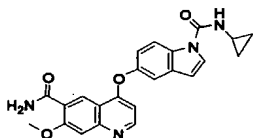
实施例 3 1 1



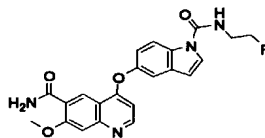
实施例 3 1 2



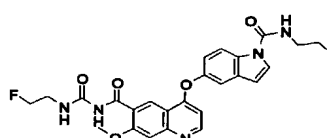
实施例 3 1 3



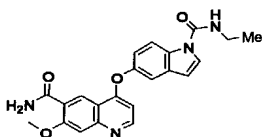
实施例 3 1 4



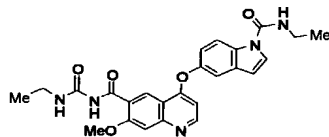
实施例 3 1 5



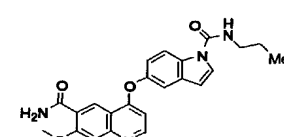
实施例 3 1 6



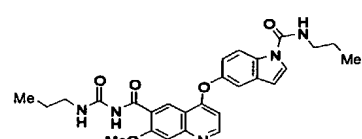
实施例 3 1 7



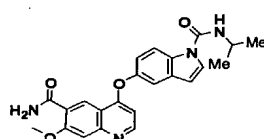
实施例 3 1 8



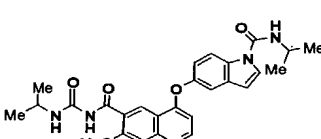
实施例 3 1 9



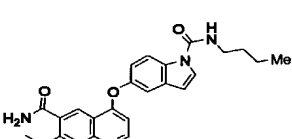
实施例 3 2 0



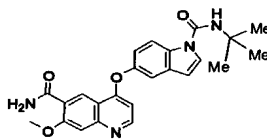
实施例 3 2 1



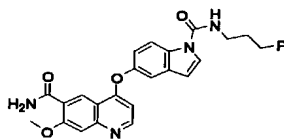
实施例 3 2 2



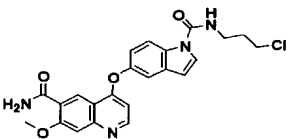
实施例 3 2 3



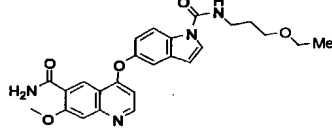
实施例 3 2 4



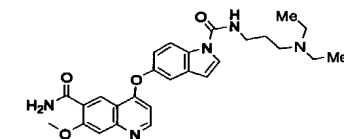
实施例 3 2 5



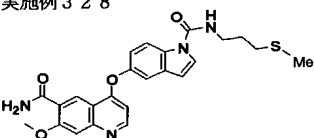
实施例 3 2 6



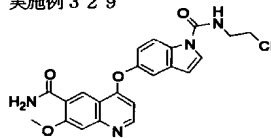
实施例 3 2 7



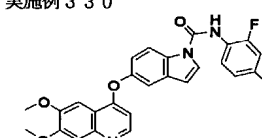
实施例 3 2 8



实施例 3 2 9



实施例 3 3 0

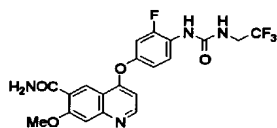


【表 3 4】

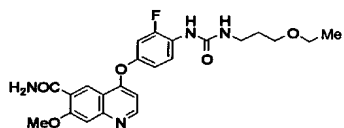
实施例 3 3 1-1	实施例 3 3 1-2	实施例 3 3 2	实施例 3 3 3
实施例 3 3 4	实施例 3 3 5	实施例 3 3 6	
实施例 3 3 7	实施例 3 3 8	实施例 3 3 9	
实施例 3 4 0	实施例 3 4 1	实施例 3 4 2	
实施例 3 4 3	实施例 3 4 4	实施例 3 4 5	
实施例 3 4 6	实施例 3 4 7	实施例 3 4 8	
实施例 3 4 9	实施例 3 5 0	实施例 3 5 1	
实施例 3 5 2	实施例 3 5 3	实施例 3 5 4	

【表 3 5】

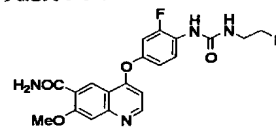
实施例 3 5 5



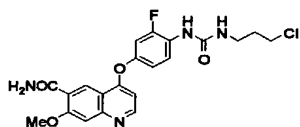
实施例 3 5 6



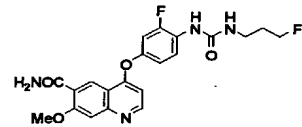
实施例 3 5 7



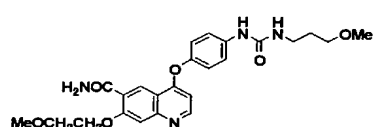
实施例 3 5 8



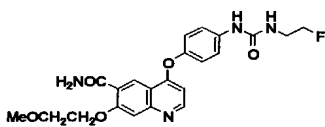
实施例 3 5 9



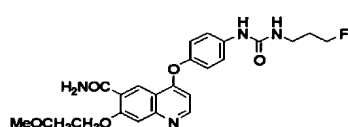
实施例 3 6 0



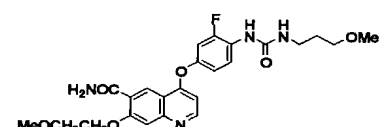
实施例 3 6 1



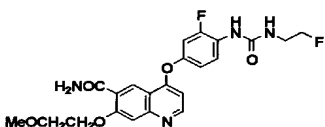
实施例 3 6 2



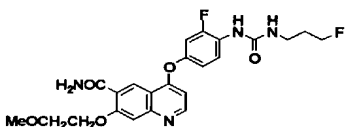
实施例 3 6 3



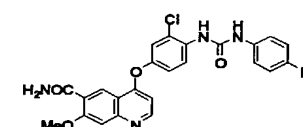
实施例 3 6 4



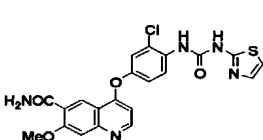
实施例 3 6 5



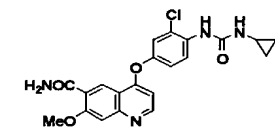
实施例 3 6 6



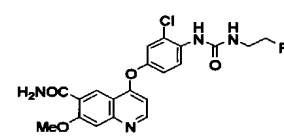
实施例 3 6 7



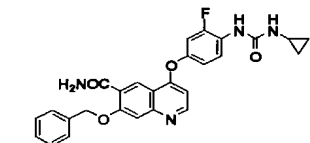
实施例 3 6 8



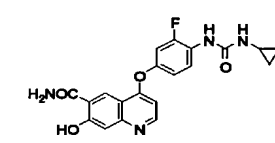
实施例 3 6 9



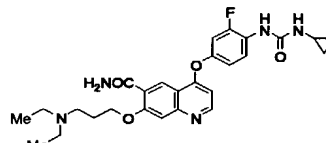
实施例 3 7 0



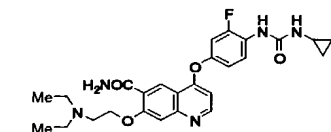
实施例 3 7 1



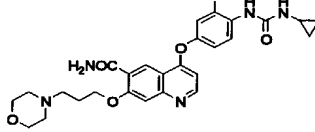
实施例 3 7 2



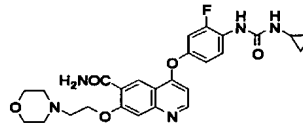
实施例 3 7 3



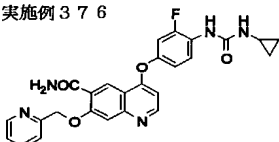
实施例 3 7 4



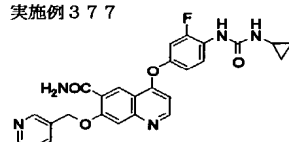
实施例 3 7 5



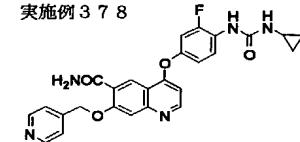
实施例 3 7 6



实施例 3 7 7

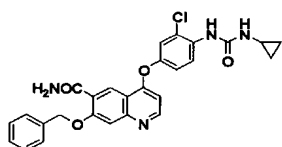


实施例 3 7 8

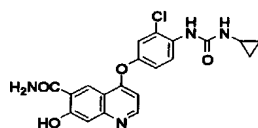


【表 3 6】

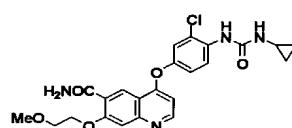
实施例 379



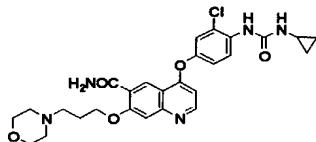
实施例 380



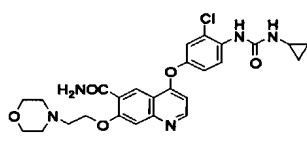
实施例 381



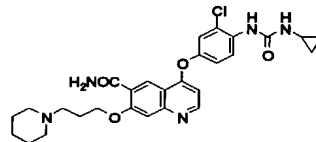
实施例 382



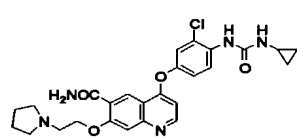
实施例 383



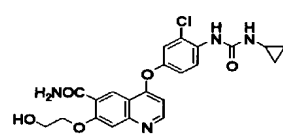
实施例 384



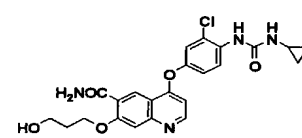
实施例 385



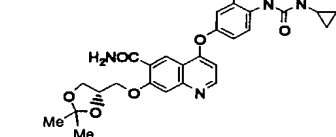
实施例 386



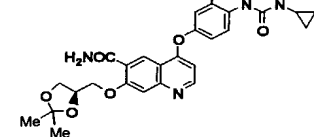
实施例 387



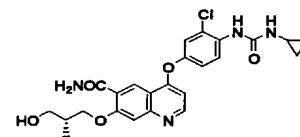
实施例 388



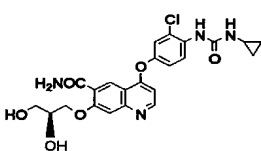
实施例 389



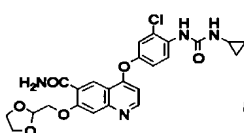
实施例 390



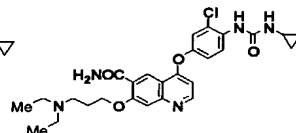
实施例 391-1



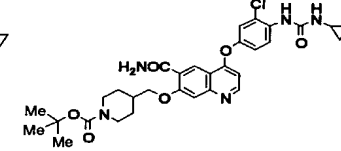
实施例 391-2



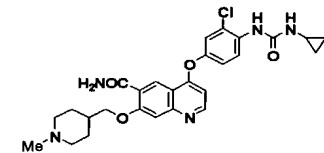
实施例 392



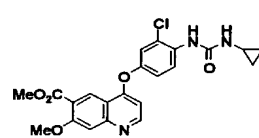
实施例 393



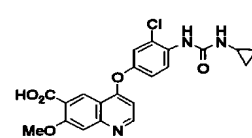
实施例 394



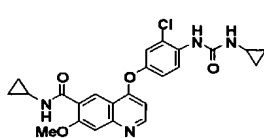
实施例 395



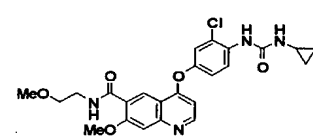
实施例 396



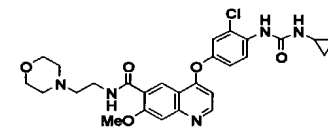
实施例 397



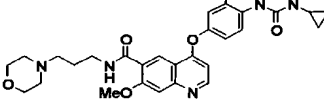
实施例 398



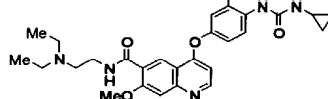
实施例 399



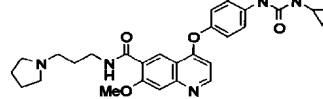
实施例 400



实施例 401

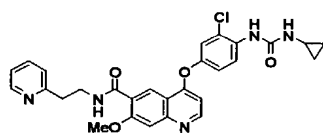


实施例 402

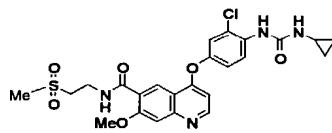


【表 3 7】

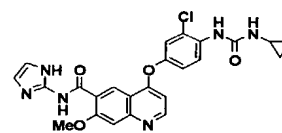
实施例 4 0 3



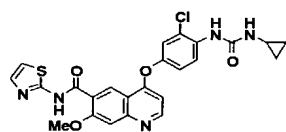
实施例 4 0 4



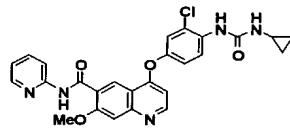
实施例 4 0 5



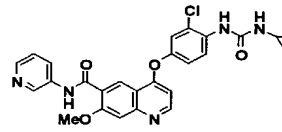
实施例 4 0 6



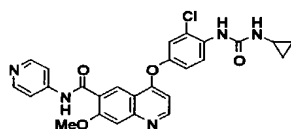
实施例 4 0 7



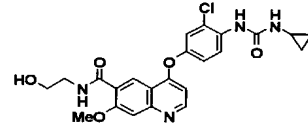
实施例 4 0 8



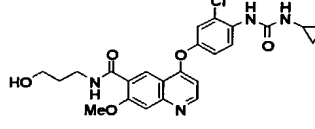
实施例 4 0 9



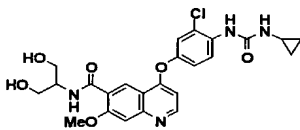
实施例 4 1 0



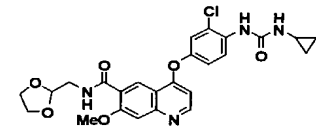
实施例 4 1 1



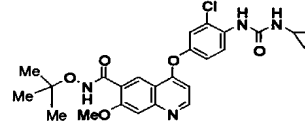
实施例 4 1 2



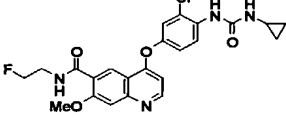
实施例 4 1 3



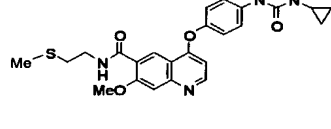
实施例 4 1 4



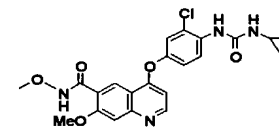
实施例 4 1 5



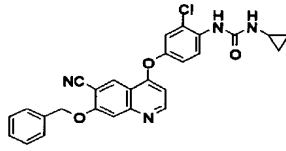
实施例 4 1 6



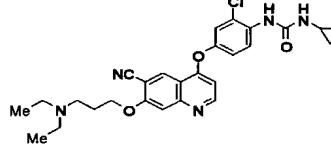
实施例 4 1 7



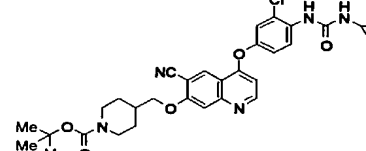
实施例 4 1 8



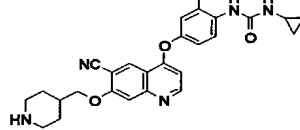
实施例 4 1 9



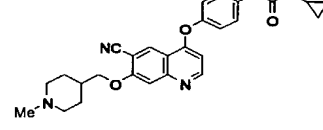
实施例 4 2 0



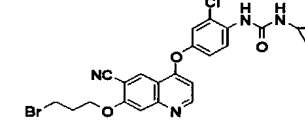
实施例 4 2 1



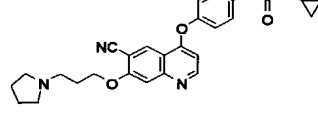
实施例 4 2 2



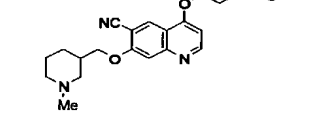
实施例 4 2 3



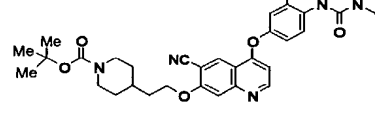
实施例 4 2 4



实施例 4 2 5

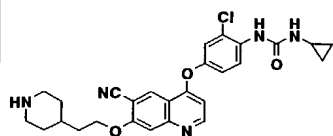


实施例 4 2 6

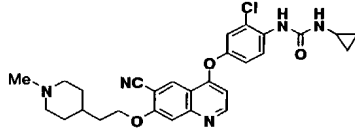


【表 3 8】

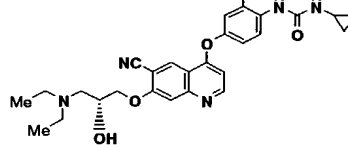
实施例 4 2 7



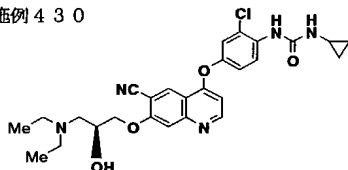
实施例 4 2 8



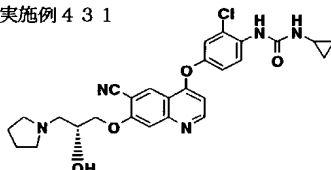
实施例 4 2 9



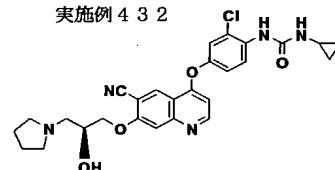
实施例 4 3 0



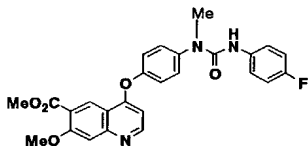
实施例 4 3 1



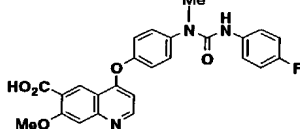
实施例 4 3 2



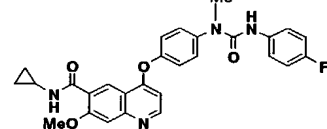
实施例 4 3 3



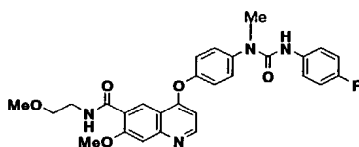
实施例 4 3 4



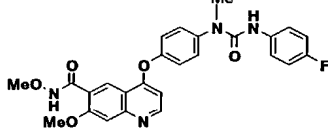
实施例 4 3 5



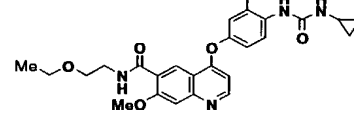
实施例 4 3 6



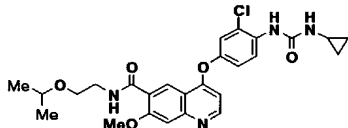
实施例 4 3 7



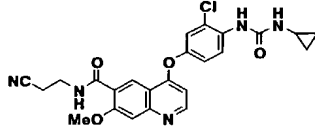
实施例 4 3 8



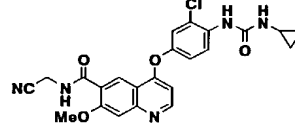
实施例 4 3 9



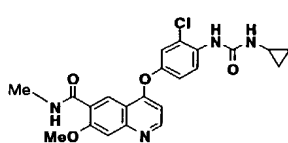
实施例 4 4 0



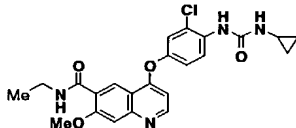
实施例 4 4 1



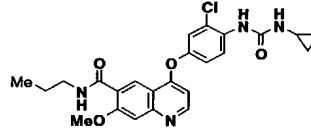
实施例 4 4 2



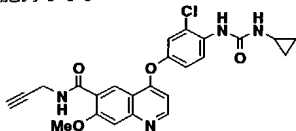
实施例 4 4 3



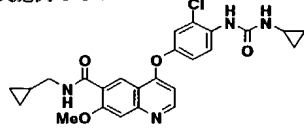
实施例 4 4 4



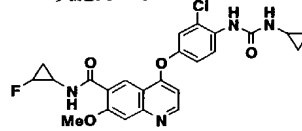
实施例 4 4 5



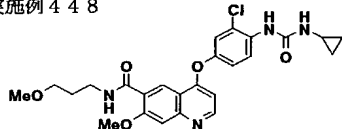
实施例 4 4 6



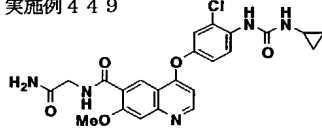
实施例 4 4 7



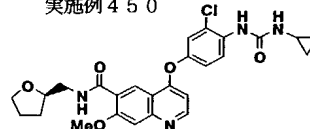
实施例 4 4 8



实施例 4 4 9

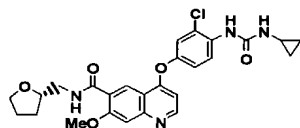


实施例 4 5 0

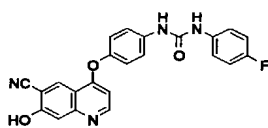


【表 3 9】

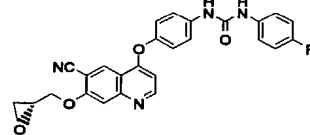
实施例 4 5 1



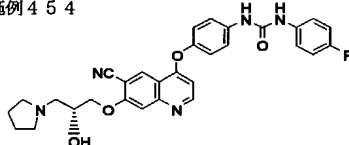
实施例 4 5 2



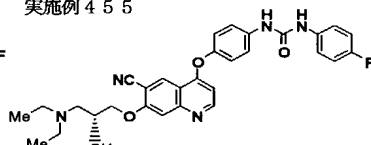
实施例 4 5 3



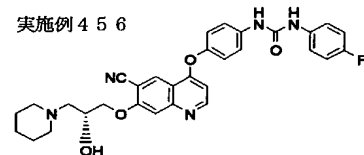
实施例 4 5 4



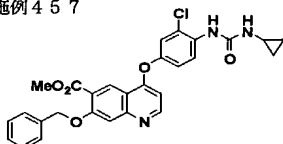
实施例 4 5 5



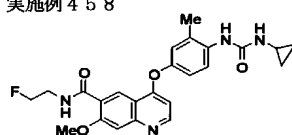
实施例 4 5 6



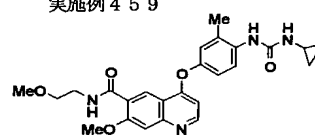
实施例 4 5 7



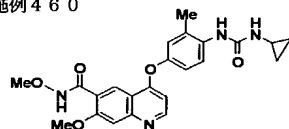
实施例 4 5 8



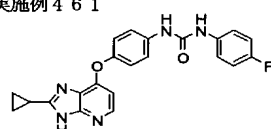
实施例 4 5 9



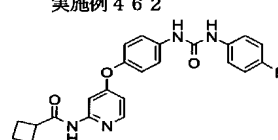
实施例 4 6 0



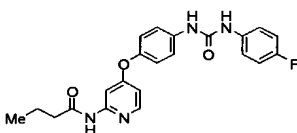
实施例 4 6 1



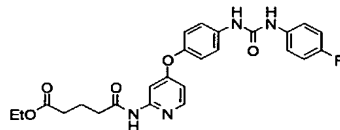
实施例 4 6 2



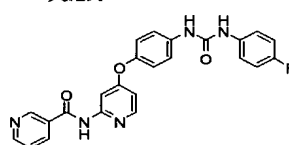
实施例 4 6 3



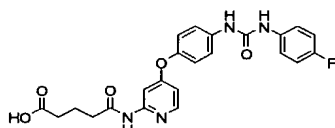
实施例 4 6 4



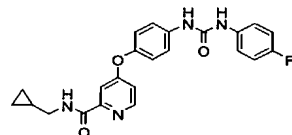
实施例 4 6 5



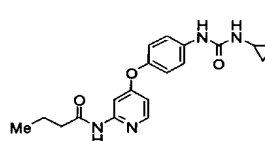
实施例 4 6 6



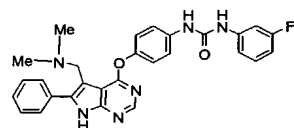
实施例 4 6 7



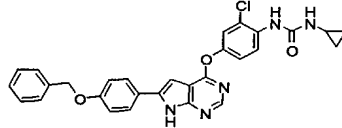
实施例 4 6 8



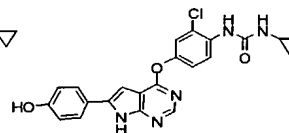
实施例 4 6 9



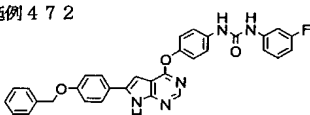
实施例 4 7 0



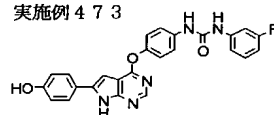
实施例 4 7 1



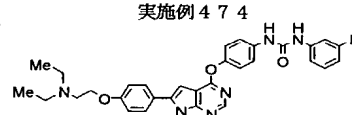
实施例 4 7 2



实施例 4 7 3



实施例 4 7 4



【表 4 0】

实施例 4 7 5	实施例 4 7 6	实施例 4 7 7
实施例 4 7 8	实施例 4 7 9	实施例 4 8 0
实施例 4 8 1	实施例 4 8 2	实施例 4 8 3
实施例 4 8 4	实施例 4 8 5	实施例 4 8 6
实施例 4 8 7	实施例 4 8 8	实施例 4 8 9
实施例 4 9 0	实施例 4 9 1	实施例 4 9 2
实施例 4 9 3	实施例 4 9 4	实施例 4 9 5
实施例 4 9 6	实施例 4 9 7	实施例 4 9 8

【表 4 1】

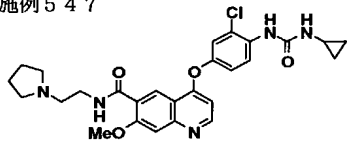
<p>实施例 499</p>	<p>实施例 500</p>	<p>实施例 501</p>
<p>实施例 502</p>	<p>实施例 503</p>	<p>实施例 504</p>
<p>实施例 505</p>	<p>实施例 506</p>	<p>实施例 507</p>
<p>实施例 508</p> <p>CF₃COOH</p>	<p>实施例 509</p>	<p>实施例 510</p>
<p>实施例 511</p>	<p>实施例 512</p>	<p>实施例 513</p>
<p>实施例 514</p>	<p>实施例 515</p>	<p>实施例 516</p>
<p>实施例 517</p>	<p>实施例 518</p>	<p>实施例 519</p>
<p>实施例 520</p>	<p>实施例 521</p>	<p>实施例 522</p>

【表 4 2】

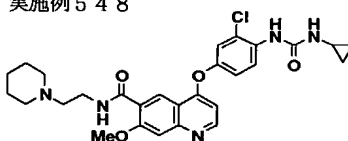
<p>实施例 5 2 3</p>	<p>实施例 5 2 4</p>	<p>实施例 5 2 5</p>
<p>实施例 5 2 6</p>	<p>实施例 5 2 7</p>	<p>实施例 5 2 8</p>
<p>实施例 5 2 9</p>	<p>实施例 5 3 0</p>	<p>实施例 5 3 1</p>
<p>实施例 5 3 2</p>	<p>实施例 5 3 3</p>	<p>实施例 5 3 4</p>
<p>实施例 5 3 5</p>	<p>实施例 5 3 6</p>	<p>实施例 5 3 7</p>
<p>实施例 5 3 8</p>	<p>实施例 5 3 9</p>	<p>实施例 5 4 0</p>
<p>实施例 5 4 1</p>	<p>实施例 5 4 2</p>	<p>实施例 5 4 3</p>
<p>实施例 5 4 4</p>	<p>实施例 5 4 5</p>	<p>实施例 5 4 6</p>

【表 4 3】

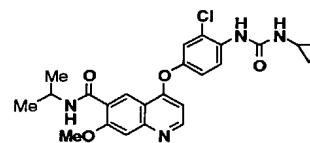
实施例 5 4 7



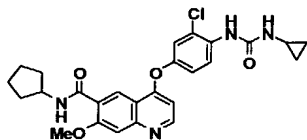
实施例 5 4 8



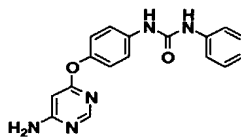
实施例 5 4 9



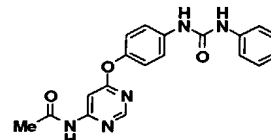
实施例 5 5 0



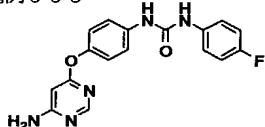
实施例 5 5 1



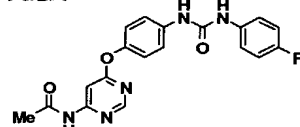
实施例 5 5 2



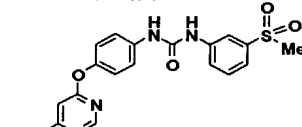
实施例 5 5 3



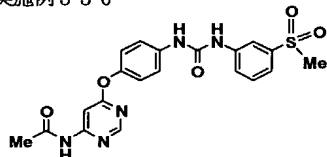
实施例 5 5 4



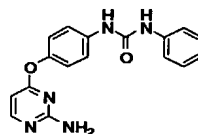
实施例 5 5 5



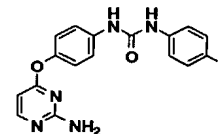
实施例 5 5 6



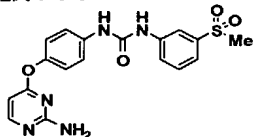
实施例 5 5 7



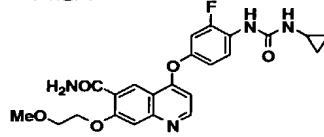
实施例 5 5 8



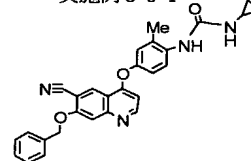
实施例 5 5 9



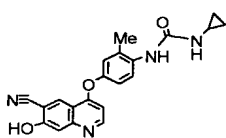
实施例 5 6 0



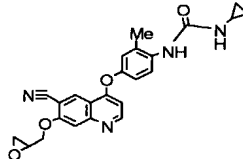
实施例 5 6 1



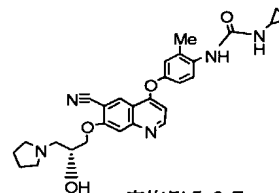
实施例 5 6 2



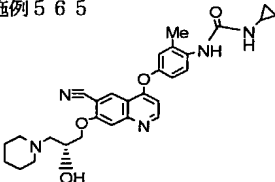
实施例 5 6 3



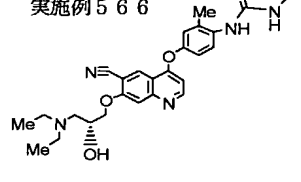
实施例 5 6 4



实施例 5 6 5



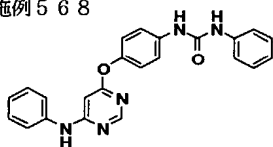
实施例 5 6 6



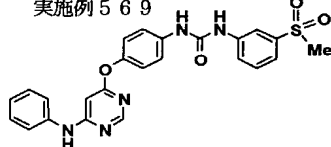
实施例 5 6 7



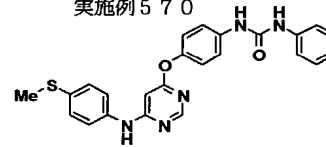
实施例 5 6 8



实施例 5 6 9

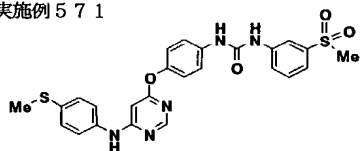


实施例 5 7 0

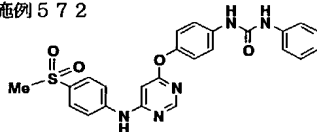


【表 4 4】

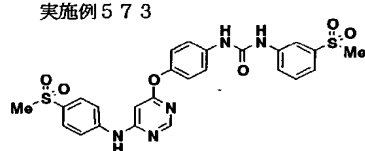
实施例 571



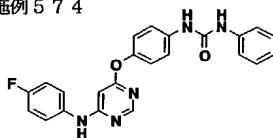
实施例 572



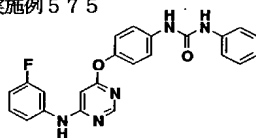
实施例 573



实施例 574



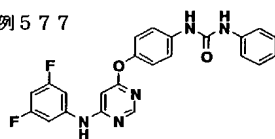
实施例 575



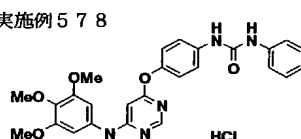
实施例 576



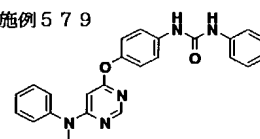
实施例 577



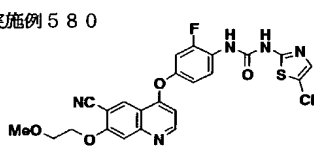
实施例 578



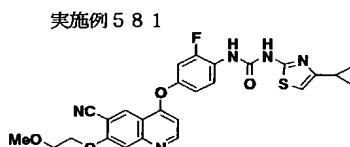
实施例 579



实施例 580



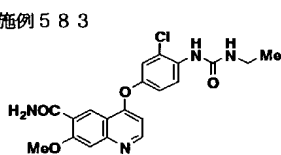
实施例 581



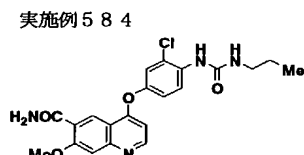
实施例 582



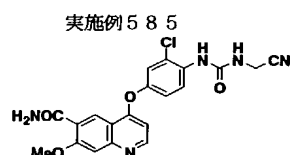
实施例 583



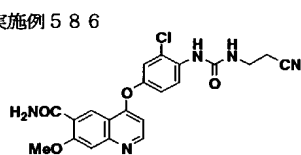
实施例 584



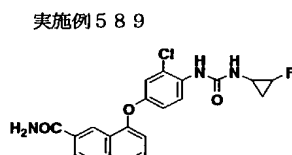
实施例 585



实施例 586



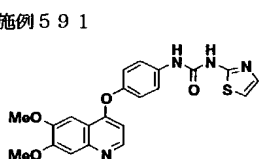
实施例 589



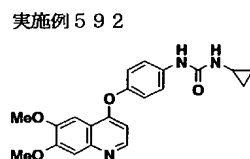
实施例 590



实施例 591



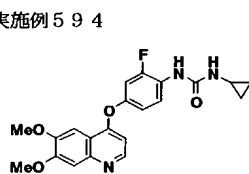
实施例 592



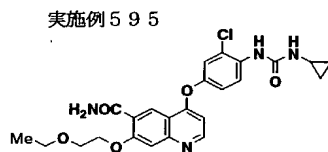
实施例 593



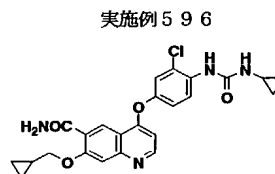
实施例 594



实施例 595

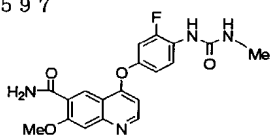


实施例 596

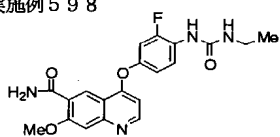


【表 4 5】

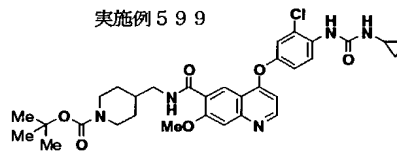
实施例 597



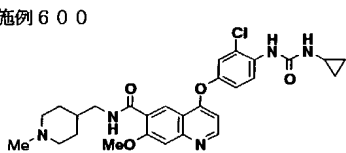
实施例 598



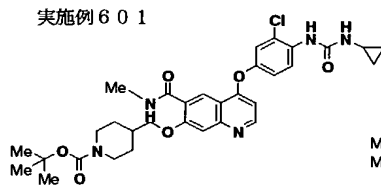
实施例 599



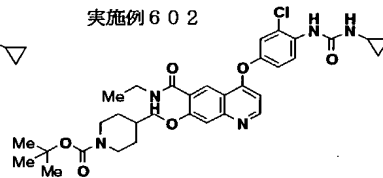
实施例 600



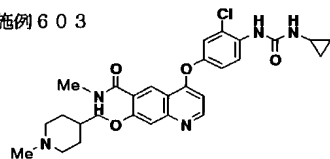
实施例 601



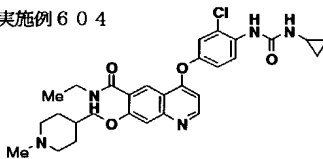
实施例 602



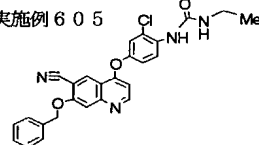
实施例 603



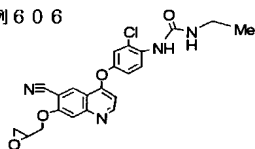
实施例 604



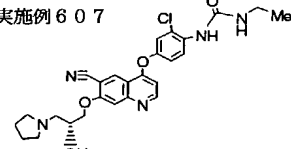
实施例 605



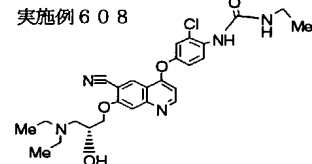
实施例 606



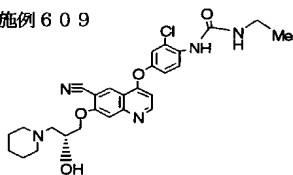
实施例 607



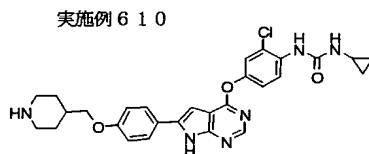
实施例 608



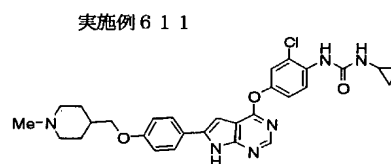
实施例 609



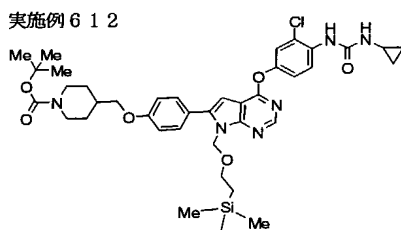
实施例 610



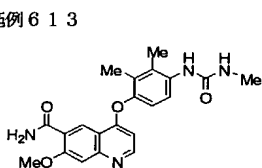
实施例 611



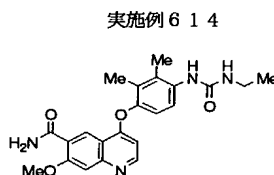
实施例 612



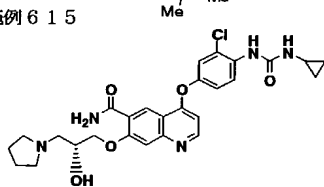
实施例 613



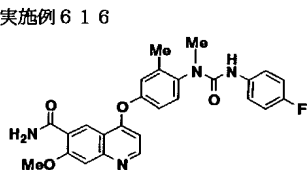
实施例 614



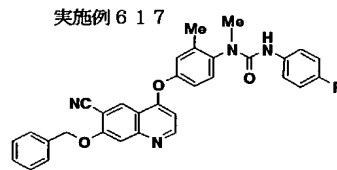
实施例 615



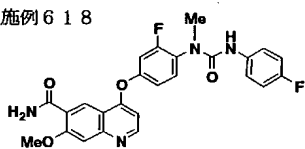
实施例 616



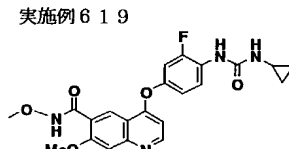
实施例 617



实施例 618



实施例 619

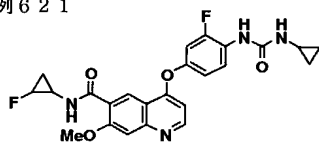


实施例 620

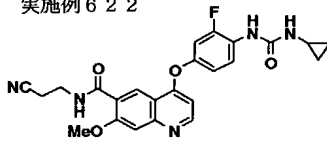


【表 4 6】

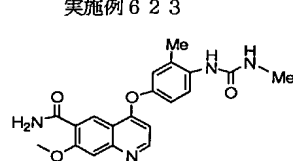
实施例 6 2 1



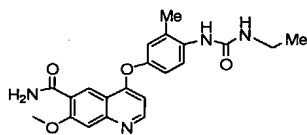
实施例 6 2 2



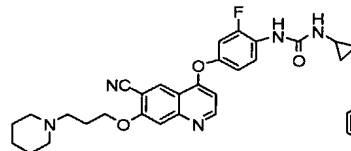
实施例 6 2 3



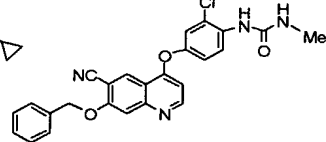
实施例 6 2 4



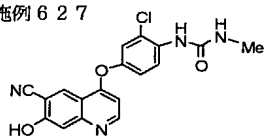
实施例 6 2 5



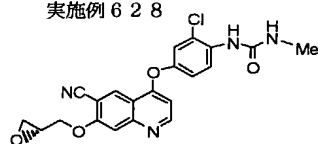
实施例 6 2 6



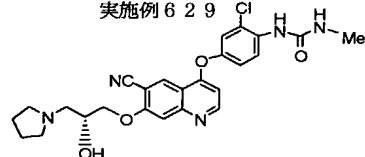
实施例 6 2 7



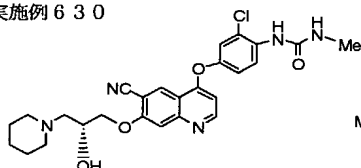
实施例 6 2 8



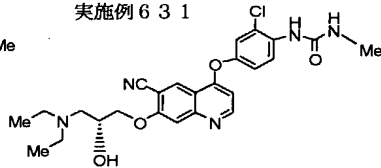
实施例 6 2 9



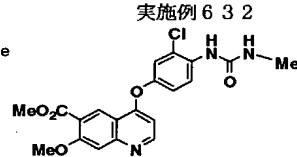
实施例 6 3 0



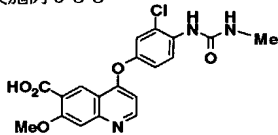
实施例 6 3 1



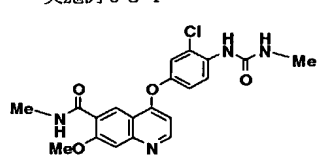
实施例 6 3 2



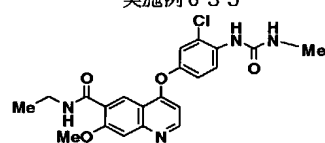
实施例 6 3 3



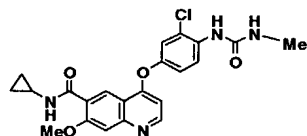
实施例 6 3 4



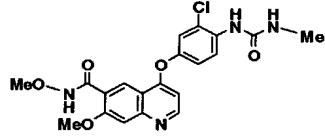
实施例 6 3 5



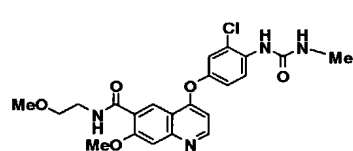
实施例 6 3 6



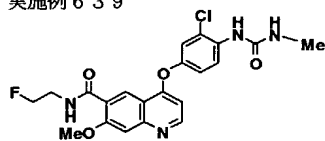
实施例 6 3 7



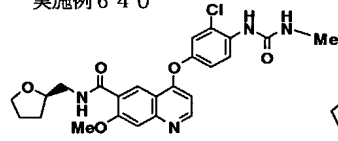
实施例 6 3 8



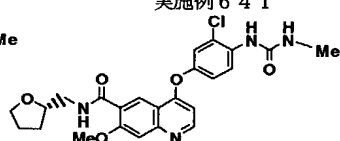
实施例 6 3 9



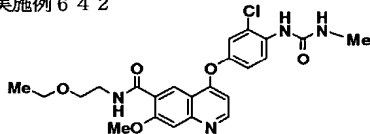
实施例 6 4 0



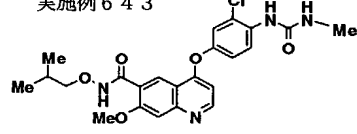
实施例 6 4 1



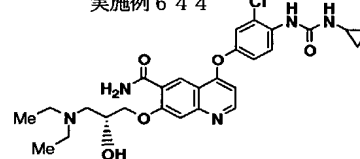
实施例 6 4 2



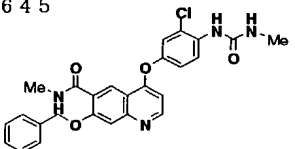
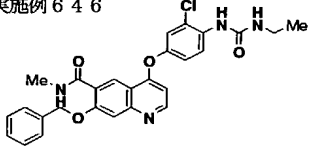
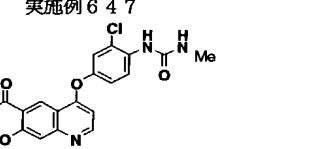
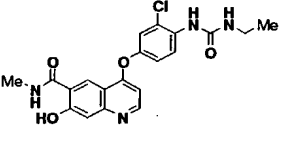
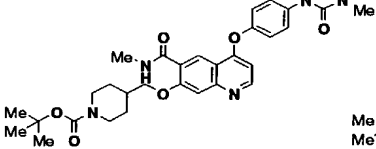
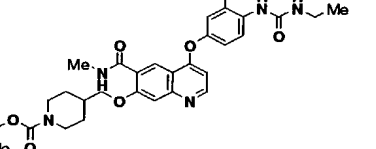
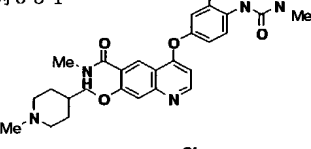
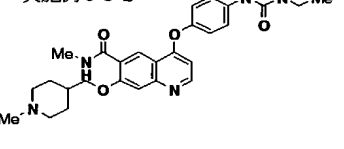
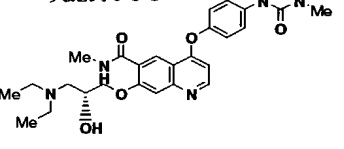
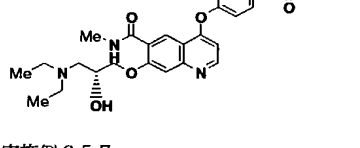
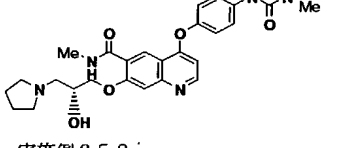
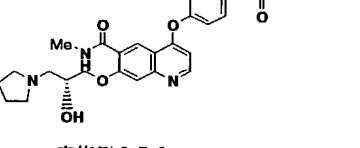
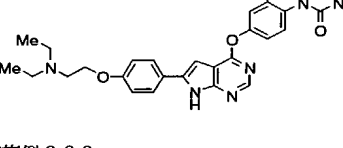
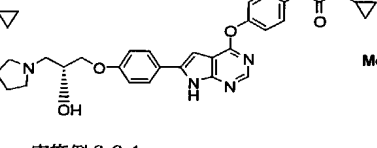
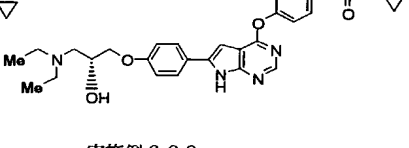
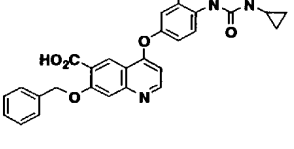
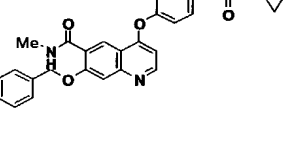
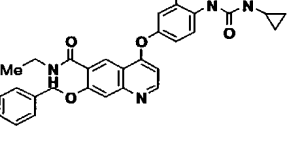
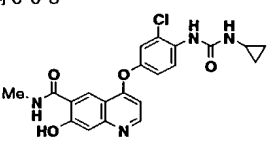
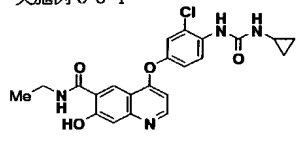
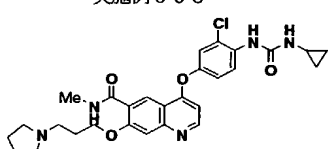
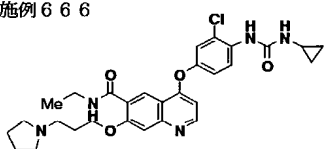
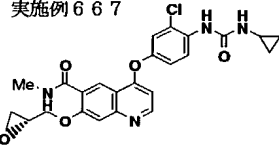
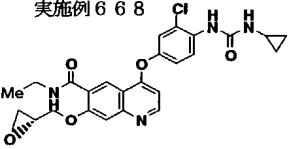
实施例 6 4 3



实施例 6 4 4

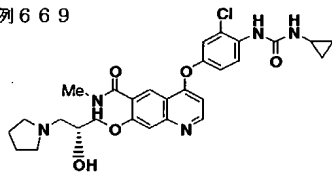


【表 4 7】

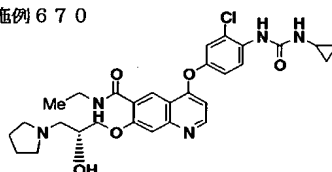
<p>实施例 6 4 5</p> 	<p>实施例 6 4 6</p> 	<p>实施例 6 4 7</p> 
<p>实施例 6 4 8</p> 	<p>实施例 6 4 9</p> 	<p>实施例 6 5 0</p> 
<p>实施例 6 5 1</p> 	<p>实施例 6 5 2</p> 	<p>实施例 6 5 3</p> 
<p>实施例 6 5 4</p> 	<p>实施例 6 5 5</p> 	<p>实施例 6 5 6</p> 
<p>实施例 6 5 7</p> 	<p>实施例 6 5 8</p> 	<p>实施例 6 5 9</p> 
<p>实施例 6 6 0</p> 	<p>实施例 6 6 1</p> 	<p>实施例 6 6 2</p> 
<p>实施例 6 6 3</p> 	<p>实施例 6 6 4</p> 	<p>实施例 6 6 5</p> 
<p>实施例 6 6 6</p> 	<p>实施例 6 6 7</p> 	<p>实施例 6 6 8</p> 

【表 4 8】

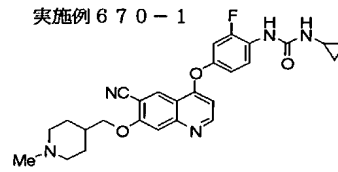
实施例 6 6 9



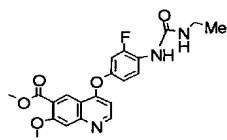
实施例 6 7 0



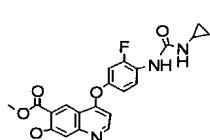
实施例 6 7 0-1



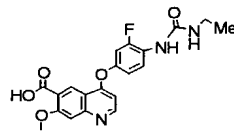
实施例 6 7 1



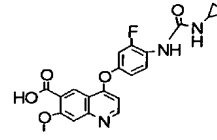
实施例 6 7 2



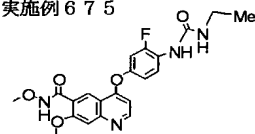
实施例 6 7 3



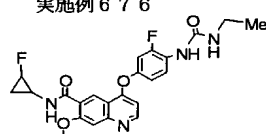
实施例 6 7 4



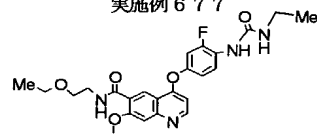
实施例 6 7 5



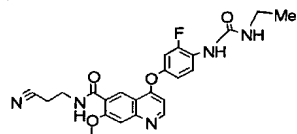
实施例 6 7 6



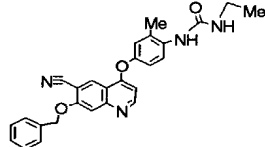
实施例 6 7 7



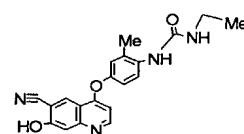
实施例 6 7 8



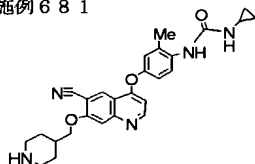
实施例 6 7 9



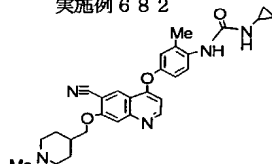
实施例 6 8 0



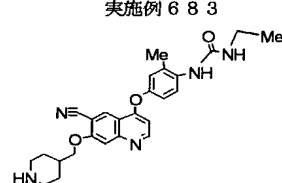
实施例 6 8 1



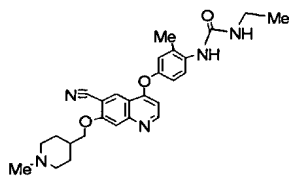
实施例 6 8 2



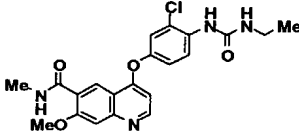
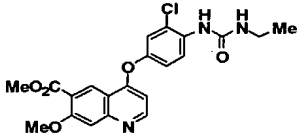
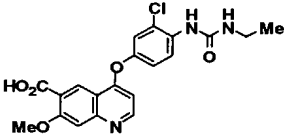
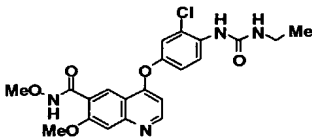
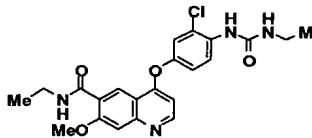
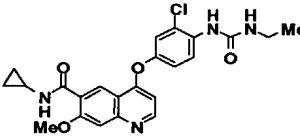
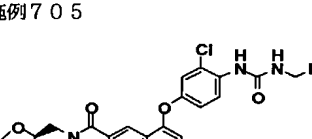
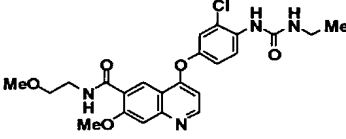
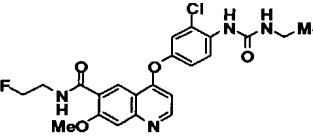
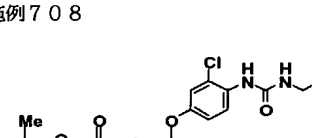
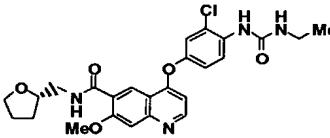
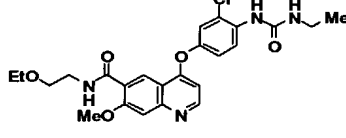
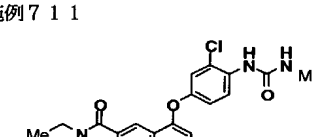
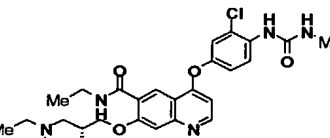
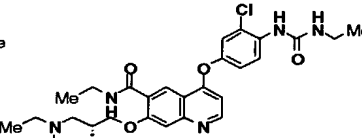
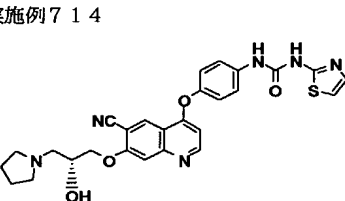
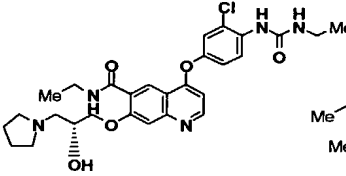
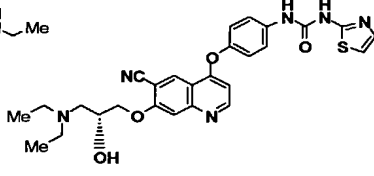
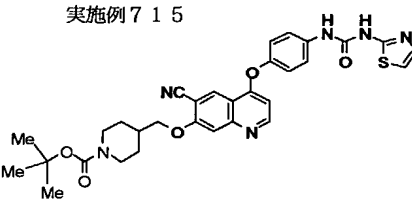
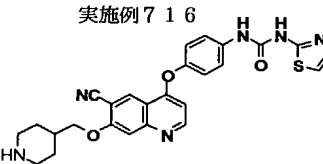
实施例 6 8 3



实施例 6 8 4

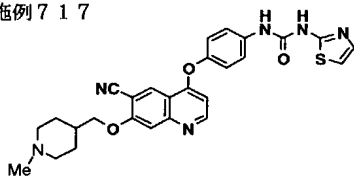


【表 4 9】

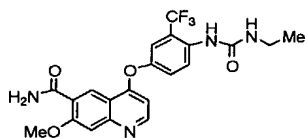
实施例 6 9 9	实施例 6 9 7	实施例 6 9 8
		
实施例 7 0 2	实施例 7 0 0	实施例 7 0 1
		
实施例 7 0 5	实施例 7 0 3	实施例 7 0 4
		
实施例 7 0 8	实施例 7 0 6	实施例 7 0 7
		
实施例 7 1 1	实施例 7 0 9	实施例 7 1 0
		
实施例 7 1 4	实施例 7 1 2	实施例 7 1 3
		
	实施例 7 1 5	实施例 7 1 6
		

【表 5 0】

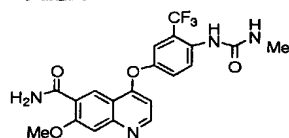
实施例 7 1 7



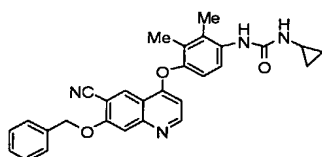
实施例 7 1 8



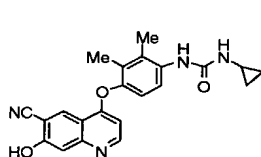
实施例 7 1 9



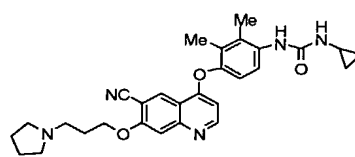
实施例 7 2 0



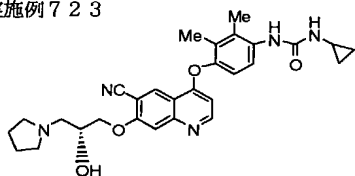
实施例 7 2 1



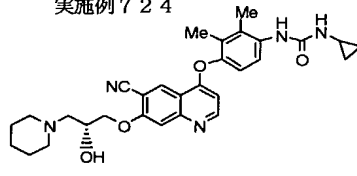
实施例 7 2 2



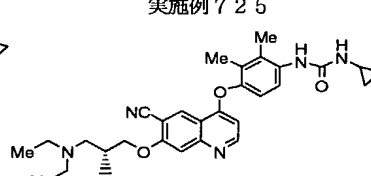
实施例 7 2 3



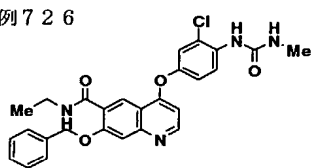
实施例 7 2 4



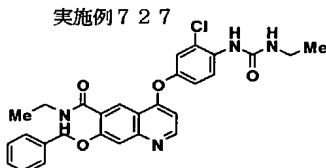
实施例 7 2 5



实施例 7 2 6



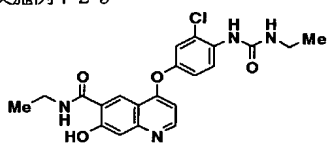
实施例 7 2 7



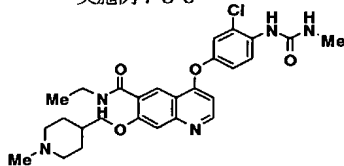
实施例 7 2 8



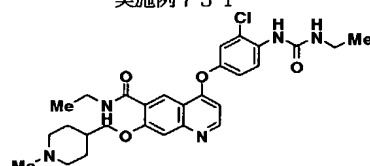
实施例 7 2 9



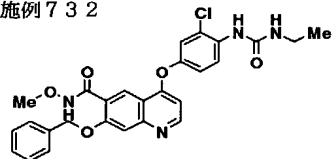
实施例 7 3 0



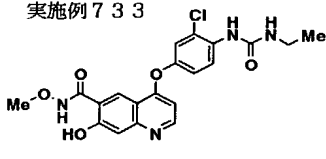
实施例 7 3 1



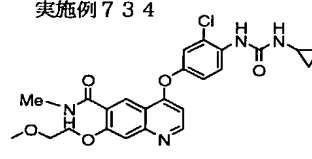
实施例 7 3 2



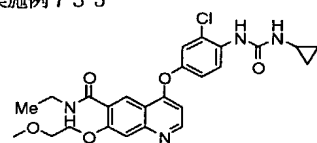
实施例 7 3 3



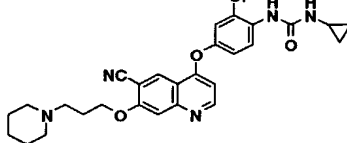
实施例 7 3 4



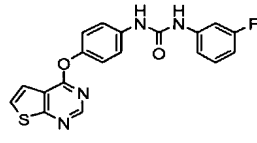
实施例 7 3 5



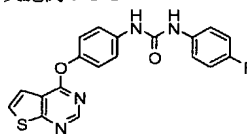
实施例 7 3 6



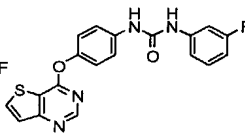
实施例 7 3 7



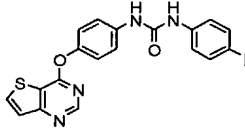
实施例 7 3 8



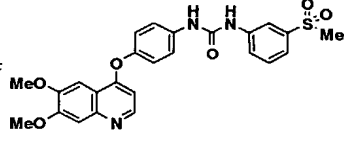
实施例 7 3 9



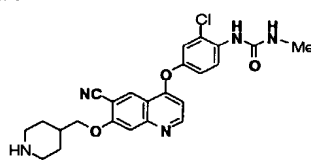
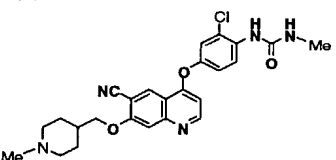
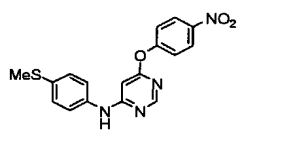
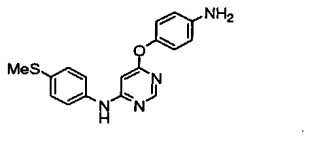
实施例 7 4 0



实施例 7 4 1

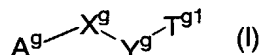


【表 5 1】

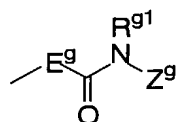
<p>実施例 7 4 2</p>  <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2nc3c(cc2N#C)OCCN3)cc1Cl</chem>	<p>実施例 7 4 3</p>  <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2nc3c(cc2N#C)OCCN(C)3)cc1Cl</chem>
<p>製造例 5 7 0 - 1</p>  <chem>COc1ccc(Nc2ncnc3c2OCC3)cc1[N+](=O)[O-]</chem>	<p>製造例 5 7 0 - 2</p>  <chem>COc1ccc(Nc2ncnc3c2OCC3)cc1N</chem>

請求の範囲

1. 一般式

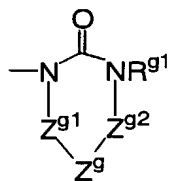


[式中 A^g は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； X^g は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または式 $-N(R^{g3})-$ （式中、 R^{g3} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基を意味する。）を意味する； Y^g は、それぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、5ないし14員複素環式基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} 脂環式炭化水素基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、5ないし14員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、式 $-(CH_2)_gSO_2-$ （式中、 g は1-8の整数を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 fa および fb はそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 fa および fb はそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 fa および fb はそれぞれ0、1、2または3を意味する）または式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 fa および fb はそれぞれ0、1、2または3を意味する）を意味する； T^{g1} は、（1）一般式



{式中、 E^g は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$ を意味する。 R^{g2} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。 R^{g1} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置

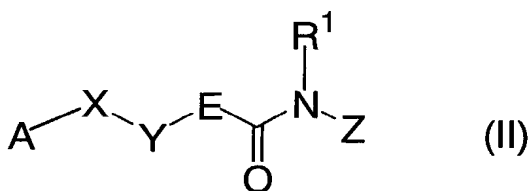
換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。 Z^g は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、式 $-OR^{200}$ 、式 $-SR^{200}$ 、式 $-COR^{200}$ 、式 $-SO_2R^{200}$ （式中、 R^{200} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。）、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。}、または (2) 一般式



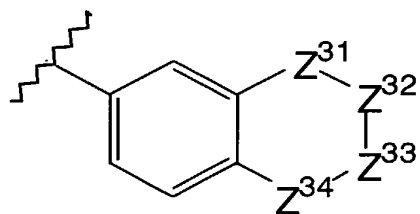
{式中、 R^{g1} および Z^g は前記 R^{g1} および Z^g と同意義を意味する。 Z^{g1} および Z^{g2} は、それぞれ同一でも異なってもよく、(1) 単結合 (2) $-O-$ 、 $-S-$ および窒素原子から選ばれる 1 以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキソ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基または (3) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基を意味する。} で表される基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

2. 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-\text{NR}^2-$ を意味する； R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-\text{Z}^{11}-\text{Z}^{12}$ （式中、 Z^{11} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



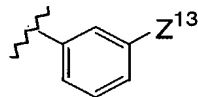
（式中、 Z^{31} 、 Z^{33} および Z^{34} は、それぞれ独立してメチレン基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{O}-$ を意味する。 Z^{32} は単結合、メチレン基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{O}-$ を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、Aは、（1）シアノ基、（2）ハロゲン原子、（3）ニトロ基

および (4) 式、 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 V^{X1} 、 V^{X2} および V^{X22} は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； V^{X3} 、 R^{X1} および R^{X2} は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する。) からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。
]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. Xが酸素原子または硫黄原子である、請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

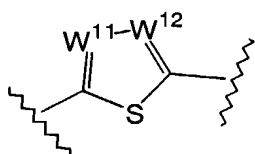
4. Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、 Z^{13} はニトリル基、メチルスルホニル基または $-NHCOCH_3$ 基を意味する。)

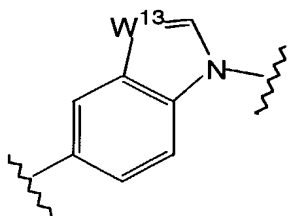
で表される基である、請求項2または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. Eが式 $-NR^2-$ （式中、 R^2 は請求項2における R^2 と同意義を意味する。）で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



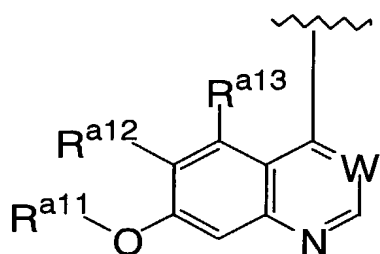
（式中、 W^{11} および W^{12} は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基である、請求項2～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式

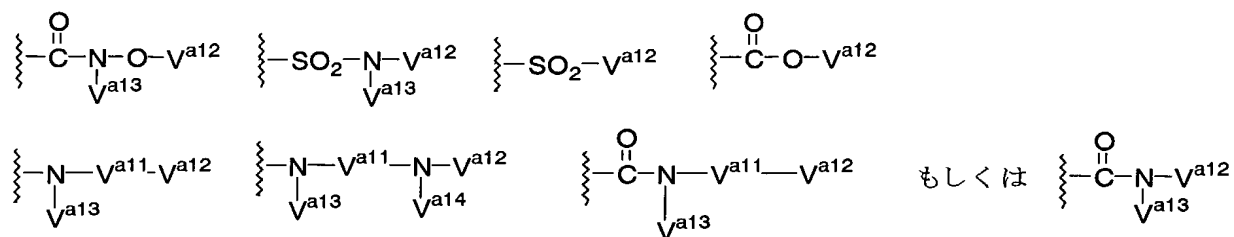


（式中、 W^{13} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基である、請求項2～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

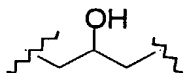
7. Aが、式



〔式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{a13} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する； R^{a12} はシアノ基または式



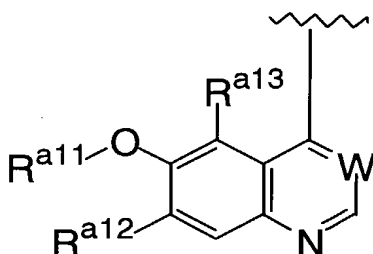
(式中、 V^{a11} は $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を意味する； V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する； R^{a11} は、式 $-\text{V}^{a21}-\text{V}^{a22}-\text{V}^{a23}$ (式中、 V^{a21} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する； V^{a22} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、式 $-\text{CONR}^{a14}-$ 、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a14}-$ 、式 $-\text{NR}^{a14}\text{SO}_2-$ 、式 $-\text{NR}^{a14}\text{CO}-$ または式 $-\text{NR}^{a14}-$ を意味する (式中、 R^{a14} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。)； V^{a23} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

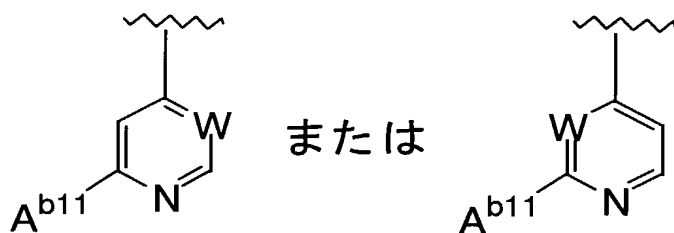
8. Aが、式



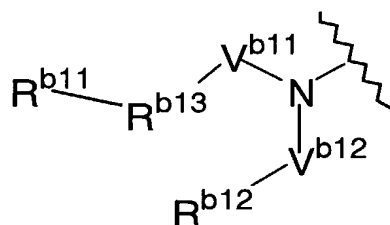
(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は請求項7における R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. Aが、さらに置換基を有していてもよい式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； A^{b11} は(1)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または(2)式

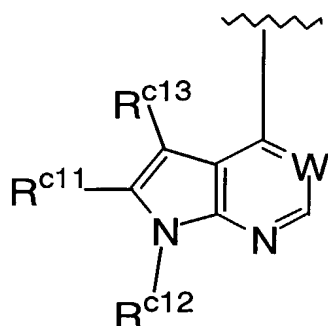


(式中、 V^{b11} および V^{b12} はそれぞれ独立して単結合、 $-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ または式 $-(CH_2)_b-CO-$ (式中bは0から6の整数を意味する。)で表される基を意味する； R^{b13} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； R^{b11} および R^{b12} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-}

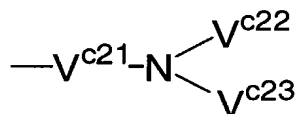
₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. Aが、式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；R^{c13}は、(1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子、(4) ホルミル基、(5) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(6) 式

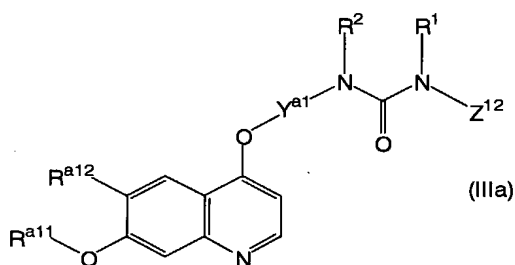


(式中、V^{c21}は—CO—またはメチレン基を意味する；V^{c22}およびV^{c23}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を意味する。)で表される基または(7)式—V^{c21}—O—V^{c22}(式中、V^{c21}およびV^{c22}は前記V^{c21}およびV^{c22}と同意義を意味する。)で表される基を意味する；R^{c12}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または置換

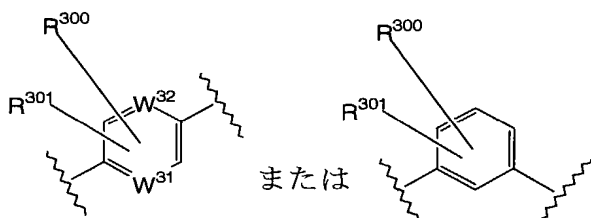
基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する； R^{c11} は、式 $-V^{c11}-V^{c12}-V^{c13}$ （式中、 V^{c11} は単結合、酸素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基または $-CO-$ を意味する； V^{c12} は単結合、酸素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^{c13} は（1）置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、（2）置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、（3）置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、（4）置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基（5）水酸基、（6）カルボキシ基、（7）置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基、（8）置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基、（9）置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、（10）置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、（11）式 $-NR^{c21}R^{c22}$ （式中、 R^{c21} および R^{c22} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基または（12）水素原子を意味する。）で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項 2～6 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. 一般式

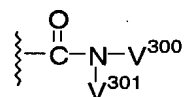


[式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は請求項 2 における R^1 、 R^2 および Z^{12} と同意義を意味する。（ただし、 Z^{12} がピラゾリル基である場合は除く。）； Y^{a1} は式

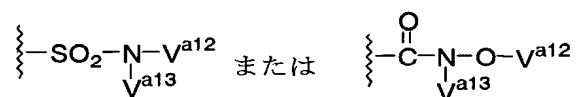


（式中、 W^{31} および W^{32} はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子

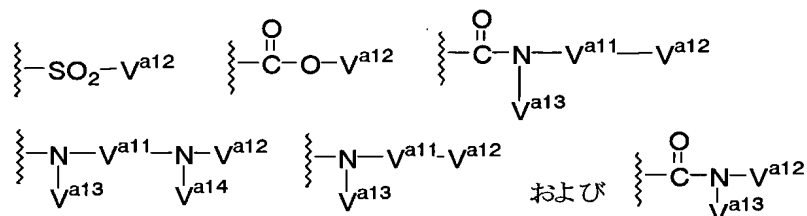
または窒素原子を意味する； R^{300} および R^{301} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコシカルボニル基、ホルミル基、式



(式中、 V^{300} および V^{301} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基を意味する。)で表される基を意味する； R^{a11} および R^{a12} は請求項7における R^{a11} および R^{a12} とそれぞれ同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a12} が式



(式中、 V^{a12} および V^{a13} は請求項7における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a12} が式

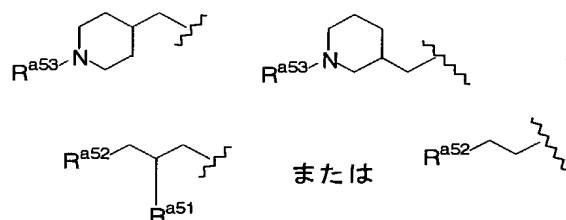


(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は請求項7における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で

置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または (g) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

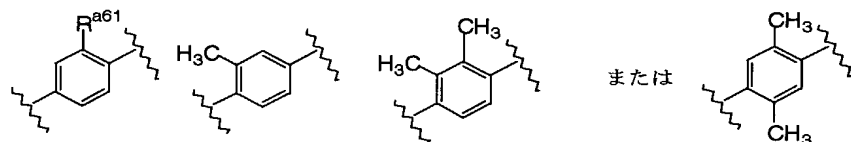
12. R^{a11} が、メチル基、2-メトキシエチル基、式



(式中、 R^{a53} はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する； R^{a51} は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する； R^{a52} は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) で表される基である、請求項 11 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13. Z^{12} が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または 4-フルオロフェニル基である、請求項 11 または 12 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14. Y^{a1} が、式

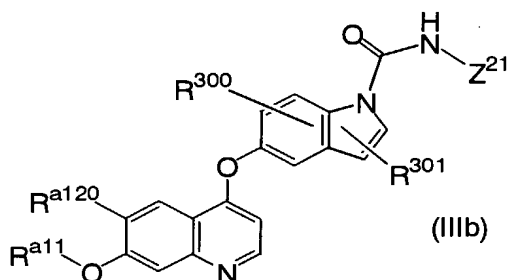


(式中、 R^{a61} は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。) で表される基である、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

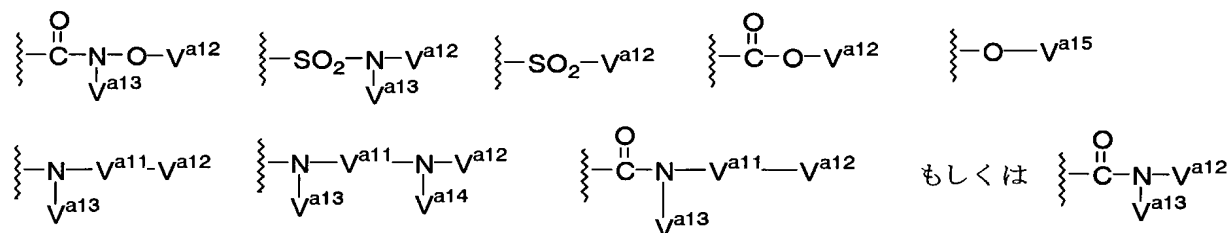
15. R^{a12} が、シアノ基または式 $-CONHR^{a62}$ (式中、 R^{a62} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基であ

る、請求項 11～14 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. 一般式

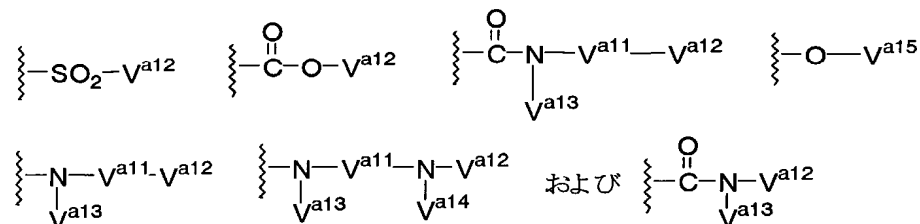


(式中 Z^{21} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する；
 R^{a120} は、シアノ基または式



(式中、 V^{a15} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は請求項 7 における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。) で表わされる基を意味する；

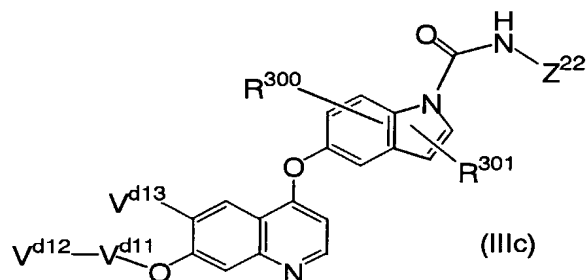
R^{300} および R^{301} は請求項 11 における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； R^{a11} は請求項 7 における R^{a11} とそれぞれ同意義を意味する；ただし、 R^{a120} が式



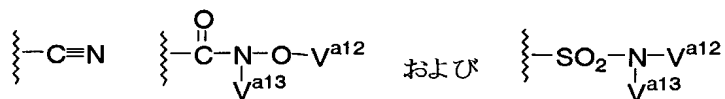
(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は請求項7における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は前記定義と同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、かつ Z^{21} が (a) C_{3-8} 脂環式炭化水素基、(b) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(c) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基または (d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基を意味する場合を除く。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

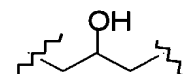
17. 一般式



(式中、 Z^{22} は置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； R^{300} および R^{301} は請求項11における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； V^{d13} は式



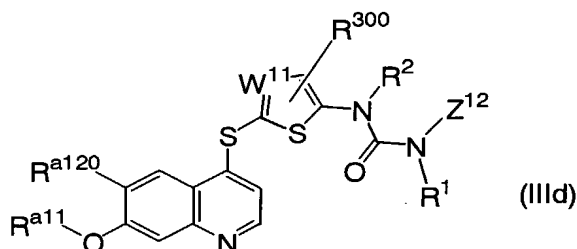
(式中、 V^{a12} および V^{a13} は請求項7における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； V^{d11} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、または式



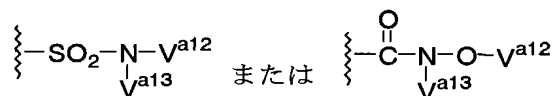
で表される基を意味する； V^{d12} は (1) 式 $\text{---NR}^{d11}\text{R}^{d12}$ (式中、 R^{d11} および R^{d12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリ

ール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基または(2)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

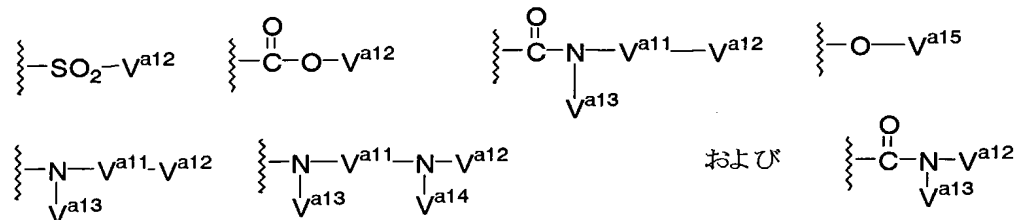
18. 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は請求項2における R^1 、 R^2 および Z^{12} とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{300} は請求項11における R^{300} と同意義を意味する； R^{a11} は請求項7における R^{a11} と同意義を意味する； R^{a120} は請求項16における R^{a120} と同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a120} が式



(式中、 V^{a12} および V^{a13} は請求項7における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a120} が式

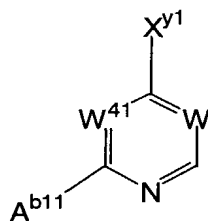


(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は請求項7における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は請求項16における V^{a15} と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原

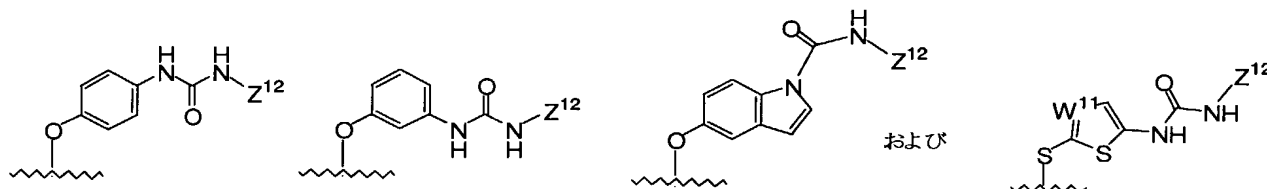
子を意味し、かつ Z^{12} が (a) C_{6-14} アリール基、(b) 5 ないし 14 員複素環式基、(c) 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、(d) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または (g) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19. 一般式



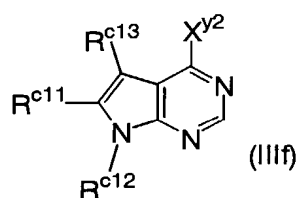
(式中、 W^{41} および W はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。ただし W^{41} および W がともに窒素原子である場合は除く； X^{y1} はそれぞれ置換基を有していてもよい式



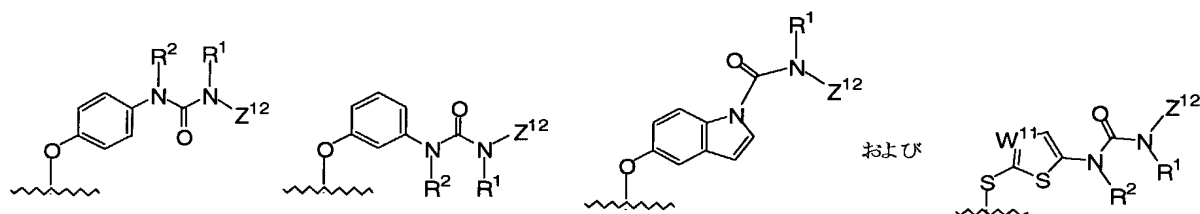
(式中、 Z^{12} は請求項 2 における Z^{12} と同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； A^{b11} は請求項 9 における A^{b11} と同意義を意味する)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20. 一般式

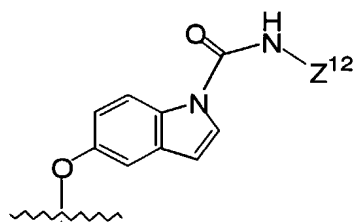


(式中、 R^{c13} は請求項10における R^{c13} と同意義を意味する。 X^{y2} はそれぞれ置換基を有していてもよい式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は請求項2における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。 R^{c11} および R^{c12} は、請求項10における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。

(1) R^1 および R^2 が水素原子であり、 Z^{12} が (a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または (f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2) X^{y2} が式

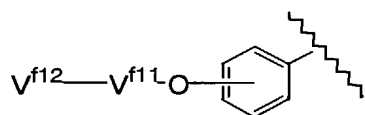


(式中、 Z^{12} は (a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基また

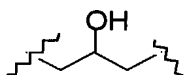
は C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または (g) C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。) で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. R^{c11} が、式



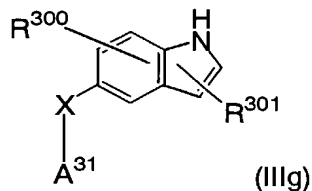
(式中、 V^{f11} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または式



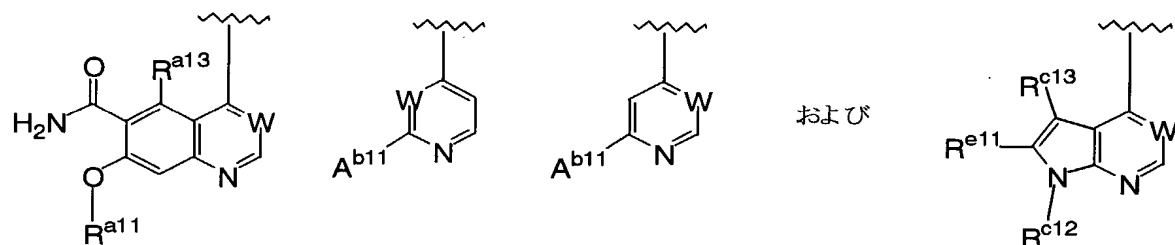
で表される基を意味する； V^{f12} は (1) 水素原子、(2) 水酸基、(3) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基、(4) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、(5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または (6) 式 $-NR^{f21}R^{f22}$ (式中、 R^{f21} および R^{f22} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。)

で表される基である、請求項 10 または 20 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

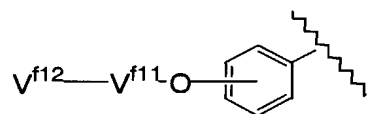
22. 一般式



[式中、X は請求項 2 における X と同意義を意味する； R^{300} および R^{301} は請求項 11 における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； A^{31} は、式



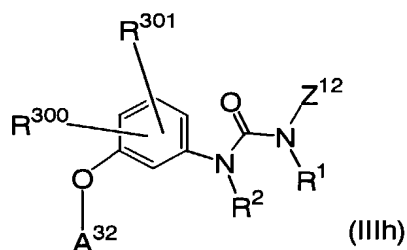
(式中、 R^{c13} は請求項10における R^{c13} と同意義を意味する。 W 、 R^{a11} および R^{a13} は請求項7における W 、 R^{a11} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する； A^{b11} は請求項9における A^{b11} と同意義を意味する； R^{c12} は請求項10における R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する； R^{e11} は式



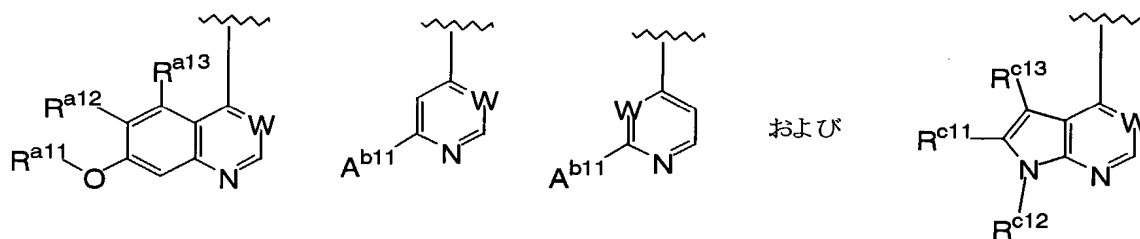
(式中、 V^{f11} および V^{f12} は請求項21における V^{f11} および V^{f12} とそれぞれ同意義を意味する。ただし V^{f12} が水素原子である場合は除く)で表される基を意味する。) かなる群から選ばれる基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. 一般式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は請求項2における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； R^{300} および R^{301} は請求項11における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； A^{32} は、式



(式中、 R^{c13} は請求項10における R^{c13} と同意義を意味する。 W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は請求項7における W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する； A^{b11} は請求項9における A^{b11} と同意義を意味する； R^{c11} および R^{c12} は請求項10における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。) かなる群から選ばれる基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-シアノフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチルピペラジノ))プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ

)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピル
 アミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6
 -キノリンカルボキサミド、7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-
 2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミ
 ド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フル
 オロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((
 シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-
 キノリンカルボキサミド、4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピ
 リジルオキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(ア
 ニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ
 サミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メ
 トキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフル
 オロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メ
 トキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4
 -(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フル
 オロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび4-(4-((4-フル
 オロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ
 -6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項
 1または2記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水
 和物。

25. 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)
)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフ
 ェニル)ウレア、N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-
 4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シク
 ロプロピルウレア、N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチル
 アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニ
 ル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-((6-シアノ-7-

(((2 R) — 2 — ヒドロキシ — 3 — (1 — ピロリジノ) プロピル) オキシ) — 4
 — キノリル) オキシ) フェニル) — N ' — (4 — フルオロフェニル) ウレア、 N
 — {4 — [6 — シアノ — 7 — (2 — ヒドロキシ — 3 — ピロリジン — 1 — イル — プ
 ロポキシ) — キノリン — 4 — イロキシ] — 2 — メチルフェニル} — N' — シクロ
 プロピル — ウレア、 4 — (4 — (4 — フルオロアニリノ) カルボニル) — 4 — メ
 チルアミノフェノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 4 — (3
 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7
 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロ
 ピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — (2 — メトキシエトキシ)
 — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — シクロプロピル — 4 — (3 — クロロ — 4
 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — メトキ
 シ — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — (2 — メトキシエチル) — 4 — (3 —
 クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —
 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — (2 — ピリジル) — 4 — (3
 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ
) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — (2 — フルオロエチル)
) — 4 — (3 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ)
 フェノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — メトキシ —
 4 — (3 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ
 ノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — メチル — 4 — (3
 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ
) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 N 6 — エチル — 4 — (3 — ク
 ロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7
 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、 6 — カルバモイル — 4 — (1 — エチル
 カルバモイル — 1 H — インドール — 5 — イルオキシ) — 7 — メトキシキノリン、
 6 — カルバモイル — 7 — メトキシ — 4 — (1 — プロピルカルバモイル — 1 H — イ
 ンドール — 5 — イルオキシ) キノリン、 6 — カルバモイル — 7 — メトキシ — 4 —
 [1 — (1 — メチル) エチルカルバモイル — 1 H — インドール — 5 — イルオキシ
] キノリン、 N 4 — (4 — {4 — [(アニリノカルボニル) アミノ] — 3 — クロロ

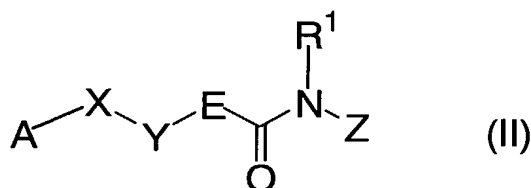
フェノキシ} - 2 - ピリジル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド、
 N1 - フェニル - 3 - クロロ - 5 - [(2 - {(1 - メチル - 4 - ピペリジル) カ
 ルボニル} アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキ
 サミド、N4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - {(4 - フルオロアニリノ) カルボニ
 ル} アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカル
 ボキサミド、1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ
) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ}
 フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア、1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 -
 ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) - フェニル] - 7
 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - シ
 クロプロピルウレア、1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒ
 ドロキシ - 3 - ピロリジンプロポキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア
 、および 1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (2 - ジエチルアミノプロポキシ
) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フ
 ェニル) - 3 - シクロプロピルウレアから選ばれるいずれか 1 の化合物である、請
 求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれら
 の水和物。

26. 前記化合物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボ
 ニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 -
 (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メト
 キシ - 6 - キノリンカルボキサミド、N6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 -
 (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ
 - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボ
 ニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドおよび
 N6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミ
 ノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドから選ばれるい
 ずれか 1 の化合物である、請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその薬理学的
 に許容される塩またはそれらの水和物。

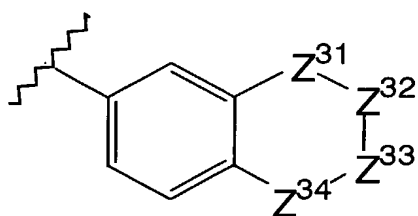
27. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

28. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬。

29. 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-\text{NR}^2-$ を意味する； R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-\text{Z}^{11}-\text{Z}^{12}$ （式中、 Z^{11} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



(式中、 Z^{31} 、 Z^{33} および Z^{34} は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ 、を意味する。 Z^{32} は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 A は、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 V^{X1} 、 V^{X2} および V^{X22} はそれぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； V^{X3} 、 R^{X1} および R^{X2} は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物。

30. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対す

る予防・治療剤。

31. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤。

32. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

33. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

34. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

35. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤。

36. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

37. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤。

38. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤。

39. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、脾臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤。

40. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤。

41. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

42. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩

またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Company, Limited), 15 June, 1999 (15.06.99), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X,Y	WO 97/17329 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 15 May, 1997 (15.05.97), Full text	1-5, 27-40, 42
A	& EP 860433 A1 & US 6143764 A	6-26
PX,PY	WO 01/47931 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 December, 2001 (21.12.01)

Date of mailing of the international search report
15 January, 2002 (15.01.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX, PY	WO 01/47890 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5,27-40,42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D., UINGS, I. J., SLATER, M., HIRST, S., BONSER, R. W., "Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation", Biochemical Pharmacology, (1998), Vol.55, No.3, pages 261 to 271	1-5,27-40,42
A		6-26
Y	FOLKMAN, A. J., "New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2534 to 2539	1-5,27-40,42
A		6-26
T	DEPLANQUE, G., HARRIS, A. L., "Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development", European Journal of Cancer, August, 2000, Vol. 36, No.13, pages 1713 to 1724	1-40,42
X	KOTVA, R., CERNY, A., SEMONSKY, M., "Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo [2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine", Czech. Chem. Commun., (1973), Vol.38, No.5, pages 1438 to 1444 entire description; especially, from page 1440, compound II	1-3,10,27-34, 39,40,42
A		9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (Berlex Laboratories, Inc., Pharmacoepia, Inc., et al.), 27 August, 1998 (27.08.98), entire description; especially, Claims; description, pages 46 to 49, etc.	1-4,9,27-40,42
A	& EP 968206 A1	9-26
Y	BUSSOLINO, F., ALBINI, A., CAMUSSI, G., PRESTA, M., VIGLIETTO, G., ZICHE, M., PERSICO, G., "Role of Soluble Mediators in Angiogenesis", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2401 to 2412	1-40,42
X	WANG, F., SCHWABACHER, A. W., "A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis", Tetrahedron Letters, (1999), Vol.40, No.26, pages 4779 to 4782; especially, pages 4780, 4781, chemical compounds in series c	1-3,9
X	US 4764454 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 16 August, 1988 (16.08.88), especially, columns 15, 16, chemical compound (17) JP 62-168137 A2	1-3,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy which does not require an international search in accordance with Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

This international application relates to compounds having neovascularization inhibiting effect and use of the same.

As a prior art relating to neovascularization inhibitors, JP, 11-158149, A, the laying-open of which has been carried out before the priority date of this international application, discloses quinolyloxyphenylurea derivatives having neo-vascularization inhibiting effect. Thus, there have been publicly known compounds characterized by both neo-vascularization inhibiting effect and a structure bearing a two rings connected by an ether linkage and an amide analogue group. In the sight of the prior art, therefore, such characteristics are not special technical features linking compounds of claim 1 together.

This International Searching Authority finds that this international application relates to the following three inventions, with the result of partial international search about the group (1) being attached to this order:

1. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 7, 8, and 11-18 and use of the same,
2. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 9 and 19 and use of the same, and
3. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 10, 20 and 21 and use of the same.

<About the subject of prior art search>

Although compounds are represented by the general formula in claims 1-6, most of the constituent moieties of the formula are represented by variable groups including many practical choices, and only some of the compounds set forth in these claims are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful international search can be carried out. The same applies to claims 27-40 and 42 relating to use of the compounds.

In this international search report, therefore, prior art search has been made only about compounds which are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful search can be carried out, that is, compounds wherein A is one of the groups set forth in claims 7-10, and the results of the search are given. The same applies to use of the compounds.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl. ⁷ C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/479, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl. ⁷ C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02</p>																	
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>																	
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)</p>																	
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文を参照。 (ファミリーなし)</td> <td>1-5, 27-40, 42</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>6-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文を参照。 (ファミリーなし)</td> <td>1-5, 27-40, 42</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>6-26</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42	A		6-26	X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42	A		6-26
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号															
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42															
A		6-26															
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42															
A		6-26															
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>21. 12. 01</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>15.01.02</p>															
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>齋藤 恵</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>															

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	WO 97/17329 A1 (麒麟麦酒株式会社) 15. 5月. 1997 (15. 05. 97) 全文献を参照。	1-5, 27-40, 42
A	&EP 860433 A1 &US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (協和醗酵株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
PX, PY	WO 01/47890 A1 (麒麟麦酒株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D. ; UINGS, I. J. ; SLATER, M. ; HIRST, S. ; BONSER, R. W.	1-5, 27-40, 42
A	Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation. Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 3, p. 261-271	6-26
Y	Folkman, A. J.	1-5, 27-40, 42
A	New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2534-2539	6-26
T	DEPLANQUE, G. ; HARRIS, A. L. Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development. European Journal of Cancer, August 2000, Vol. 36, No. 13, p. 1713-1724	1-40, 42
X	KOTVA, R. ; CERNY, A. ; SEMONSKY, M. Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine.	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A	Czech. Chem. Commun., 1973, Vol. 38, No. 5, p. 1438-1444 全文献を参照。特に、p. 1440以降に記載のCompounds II以降を参 照。	9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC. ; PHARMACOPEIA, INC. ; et al.) 27. 8月. 1998 (27. 08. 98) 全文献の記載、特に、クレームおよび明細書46-49頁などを参照。	1-4, 9, 27-40, 42
A	&EP 968206 A1	9-26

C (続き) . 関連すると認められる文献.		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BUSSOLINO, F. ; ALBINI, A. ; CAMUSSI, G. ; PRESTA, M. ; VIGLIETTO, G. ; ZICHE, M. ; PERSICO, G. , Role of Soluble Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2401-2412	1-40, 42
X	WANG, F. ; SCHWABACHER, A. W. A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis. Tetrahedron Lett., 1999, Vol. 40, No. 26, p. 4779-4782 特に、p. 4780, 4781に記載の c の系列の化合物を参照。	1-3, 9
X	US 4764454 A (FUJI PHOTO FILM CO. LTD.) 16. 8月. 1988 (16. 08. 88) 特に、第15, 16欄の化合物(17)を参照。 JP 62-168137 A2	1-3, 9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
国際調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(別紙を参照。)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<第II欄の続き>

本国際出願は、血管新生阻害作用を有する化合物とその用途に関するものである。

血管新生阻害剤に関する先行技術として、本国際出願の優先日前に出願公開された JP 11-158149 A には、血管新生阻害作用を有するキノリルオキシフェニルウレア誘導体が記載されている。このように、血管新生阻害作用を有し、エーテル結合により連結された二つの環構造と、アミド類似基を有することを構造上の特徴とする化合物は、公知であるから、先行技術に照らしてみれば、このような特徴は、もはや請求の範囲 1 に記載された個々の化合物を結びつける特別な技術的特徴とはなり得ない。

そこで、国際調査機関は本国際出願が次の 3 つの発明に関するものであると認定し、次の (1) に示す発明について部分的な国際調査の結果を本命令書に添付した。

- (1) 請求の範囲 7、8、11-18 に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (2) 請求の範囲 9、19 に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (3) 請求の範囲 10、20、21 に記載された化合物、および、その用途に関する発明

<先行技術文献調査の対象について>

請求の範囲 1-6 に記載された化合物は、その一般式の大部分が多数の実際上の選択肢を含む可変の基で表され、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。この点は、これら化合物の用途に関する請求の範囲 27-40、42 についても同様である。

したがって、本国際調査報告においては、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 第 5 条の意味において開示されている部分、すなわち、基 A として請求の範囲 7-10 に示されたものであるような化合物に限定して行った先行技術文献調査の結果を示してある。また、化合物の用途に関しても、同様である。

改訂版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/032872 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/74,
213/75, 215/48, 239/47, 401/12, 401/14, 413/12, 405/12,
409/12, 413/12, 417/12, 417/14, 471/14, 491/048, 495/04,
A61K 31/4709, 31/47, 31/5377, 31/496, 31/4545, 31/519,
31/44, 31/437, 31/4439, 31/505, A61P 9/00, 9/10, 35/00,
27/02, 29/00, 19/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09221

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 19 日 (19.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-320420 2000 年 10 月 20 日 (20.10.2000) JP
特願 2000-386195 2000 年 12 月 20 日 (20.12.2000) JP
特願 2001-46685 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-0002 東京
都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 船橋泰博 (FU-
NAHASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒453-0831 愛知県名古屋
市中村区中村中町 1-20 Aichi (JP). 鶴岡明彦 (TSU-
RUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば
市吾妻 3 丁目 19-1, 2-203 Ibaraki (JP). 松倉正幸 (MAT-
SUKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つく
ば市東光台 2 丁目 9-10 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA,
Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷 2 丁目 4-8
Ibaraki (JP). 福田 吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒
305-0035 茨城県つくば市松代 2 丁目 25-3-403 Ibaraki

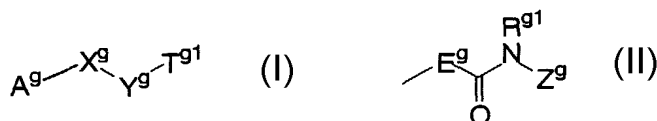
(JP). 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005
茨城県つくば市天久保 2 丁目 23-5-306 Ibaraki (JP). 高橋
恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県
牛久市田宮 3 丁目 10-7-512 Ibaraki (JP). 松嶋知広 (MAT-
SUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県牛久
市田宮 2 丁目 10-2 Ibaraki (JP). 宮崎和城 (MIYAZAKI,
Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前
9-7, 2-211 Ibaraki (JP). 野本研一 (NOMOTO, Ken-ichi)
[JP/JP]; 〒305-0032 茨城県つくば市竹園 1 丁目 6-2,
901-505 Ibaraki (JP). 渡辺達夫 (WATANABE, Tatsuo)
[JP/JP]; 〒270-1323 千葉県印西市木下東 4 丁目 14-9
Chiba (JP). 尾葉石浩 (OBAISHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒
305-0035 茨城県つくば市松代 3 丁目 5-9-104 Ibaraki (JP).
山口温美 (YAMAGUCHI, Atsumi) [JP/JP]; 〒305-0045
茨城県つくば市梅園 2 丁目 2-20-403 Ibaraki (JP). 鈴木
佐知 (SUZUKI, Sachi) [JP/JP]; 〒300-0032 茨城県土
浦市湖北 2 丁目 9-1-703 Ibaraki (JP). 中村勝次 (NAKA-
MURA, Katsuji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松
代 1 丁目 14-10-A202 Ibaraki (JP). 三村房代 (MIMURA,
Fusayo) [JP/JP]; 〒300-3257 茨城県つくば市筑穂 2
丁目 19-1-203 Ibaraki (JP). 山本裕之 (YAMAMOTO,
Yuji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前 9-7,
2-210 Ibaraki (JP). 松井順二 (MATSUI, Junji) [JP/JP];
〒302-0006 茨城県取手市青柳 393-2-B101 Ibaraki (JP).
松井賢司 (MATSUI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城
県つくば市松代 3 丁目 23-1-307 Ibaraki (JP). 吉葉孝子
(YOSHIBA, Takako) [JP/JP]; 〒300-3253 茨城県つく
ば市大曾根 3836 Ibaraki (JP). 鈴木康之 (SUZUKI, Ya-
suyuki) [JP/JP]; 〒509-0124 岐阜県各務原市鵜沼山崎
町 6 丁目 8-1-6F Gifu (JP). 有本 達 (ARIMOTO, Itaru)
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前 29-7-403
Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.)
; 〒104-0061 東京都中央区銀座 2 丁目 6 番 12 号 大倉
本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NITROGENOUS AROMATIC RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素芳香環誘導体



of the general formula (II) or the like: (II) [wherein E^g is a single bond, -N(R^{g2})-, or the like; R^{g1} and R^{g2} are each independently hy-
drogen, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, or the like; and Z^g is C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ alicyclic hydrocarbyl, C₆₋₁₄ aryl, or the like].

[続葉有]



WO 02/032872 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

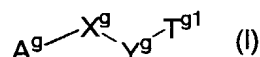
(88) 改訂された国際調査報告書の公開日: 2002 年 9 月 26 日

(15) 訂正情報:
PCTガゼット セクションIIの No.39/2002 (2002 年 9 月 26 日)を参照

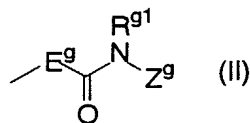
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式



[式中 A^g は、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基などを意味する； X^g は、 $-O-$ 、 $-S-$ などを意味する； Y^g は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または 5 ないし 14 員複素環式基などを意味する； T^{g1} は、式



(式中、 E^g は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$ などを意味する。 R^{g1} および R^{g2} はそれぞれ独立して水素原子、または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などを意味する。 Z^g は、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} 脂環式炭化水素基、 C_{6-14} アリール基などを意味する。) で表わされる基などを意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Company, Limited), 15 June, 1999 (15.06.99), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X, Y	WO 97/17329 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 15 May, 1997 (15.05.97), Full text	1-5, 27-40, 42
A	& EP 860433 A1 & US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 21 December, 2001 (21.12.01)		Date of mailing of the international search report 15 January, 2002 (15.01.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX, PY	WO 01/47890 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D., UINGS, I. J., SLATER, M., HIRST, S., BONSER, R. W., "Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation", Biochemical Pharmacology, (1998), Vol.55, No.3, pages 261 to 271	1-5, 27-40, 42
A		6-26
Y	FOLKMAN, A. J., "New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2534 to 2539	1-5, 27-40, 42
A		6-26
T	DEPLANQUE, G., HARRIS, A. L., "Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development", European Journal of Cancer, August, 2000, Vol. 36, No.13, pages 1713 to 1724	1-40, 42
X	KOTVA, R., CERNY, A., SEMONSKY, M., "Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo [2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine", Czech. Chem. Commun., (1973), Vol.38, No.5, pages 1438 to 1444 entire description; especially, from page 1440, compound II	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A		9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (Berlex Laboratories, Inc., Pharmacoopia, Inc., et al.), 27 August, 1998 (27.08.98), entire description; especially, Claims; description, pages 46 to 49, etc.	1-4, 9, 27-40, 42
A	& EP 968206 A1	9-26
Y	BUSSOLINO, F., ALBINI, A., CAMUSSI, G., PRESTA, M., VIGLIETTO, G., ZICHE, M., PERSICO, G., "Role of Soluble Mediators in Angiogenesis", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2401 to 2412	1-40, 42
X	WANG, F., SCHWABACHER, A. W., "A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis", Tetrahedron Letters, (1999), Vol.40, No.26, pages 4779 to 4782; especially, pages 4780, 4781, chemical compounds in series c	1-3, 9
X	US 4764454 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 16 August, 1988 (16.08.88), especially, columns 15, 16, chemical compound (17) JP 62-168137 A2	1-3, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy which does not require an international search in accordance with Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

This international application relates to compounds having neovascularization inhibiting effect and use of the same.

As a prior art relating to neovascularization inhibitors, JP, 11-158149, A, the laying-open of which has been carried out before the priority date of this international application, discloses quinolyloxyphenylurea derivatives having neo-vascularization inhibiting effect. Thus, there have been publicly known compounds characterized by both neo-vascularization inhibiting effect and a structure bearing a two rings connected by an ether linkage and an amide analogue group. In the sight of the prior art, therefore, such characteristics are not special technical features linking compounds of claim 1 together.

This International Searching Authority finds that this international application relates to the following three inventions, with the result of partial international search about the group (1) being attached to this order:

1. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 7, 8, and 11-18 and use of the same,
2. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 9 and 19 and use of the same, and
3. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 10, 20 and 21 and use of the same.

<About the subject of prior art search>

Although compounds are represented by the general formula in claims 1-6, most of the constituent moieties of the formula are represented by variable groups including many practical choices, and only some of the compounds set forth in these claims are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful international search can be carried out. The same applies to claims 27-40 and 42 relating to use of the compounds.

In this international search report, therefore, prior art search has been made only about compounds which are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful search can be carried out, that is, compounds wherein A is one of the groups set forth in claims 7-10, and the results of the search are given. The same applies to use of the compounds.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 12. 01

国際調査報告の発送日

15.01.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	WO 97/17329 A1 (麒麟麦酒株式会社) 15. 5月. 1997 (15. 05. 97) 全文献を参照。	1-5, 27-40, 42
A	&EP 860433 A1 &US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (協和醗酵株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。	1-5, 27-40, 42
PA	(ファミリーなし)	6-26
PX, PY	WO 01/47890 A1 (麒麟麦酒株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。	1-5, 27-40, 42
PA	(ファミリーなし)	6-26
Y	SPACEY, G. D. ; UINGS, I. J. ; SLATER, M. ; HIRST, S. ; BONSER, R. W.	1-5, 27-40, 42
A	Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation. Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 3, p. 261-271	6-26
Y	Folkman, A. J.	1-5, 27-40, 42
A	New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2534-2539	6-26
T	DEPLANQUE, G. ; HARRIS, A. L. Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development. European Journal of Cancer, August 2000, Vol. 36, No. 13, p. 1713-1724	1-40, 42
X	KOTVA, R. ; CERNY, A. ; SEMONSKY, M. Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine.	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A	Czech. Chem. Commun., 1973, Vol. 38, No. 5, p. 1438-1444 全文献を参照。特に、p. 1440以降に記載のCompounds II以降を参 照。	9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC. ; PHARMACOEPIA, INC. ; et al.) 27. 8月. 1998 (27. 08. 98) 全文献の記載、特に、クレームおよび明細書46-49頁などを参照。	1-4, 9, 27-40, 42
A	&EP 968206 A1	9-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BUSSOLINO, F.; ALBINI, A.; CAMUSSI, G.; PRESTA, M.; VIGLIETTO, G.; ZICHE, M.; PERSICO, G., Role of Soluble Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2401-2412	1-40, 42
X	WANG, F.; SCHWABACHER, A. W. A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis. Tetrahedron Lett., 1999, Vol. 40, No. 26, p. 4779-4782 特に、p. 4780, 4781に記載の c の系列の化合物を参照。	1-3, 9
X	US 4764454 A (FUJI PHOTO FILM CO. LTD.) 16. 8月. 1988 (16. 08. 88) 特に、第15, 16欄の化合物 (17) を参照。 JP 62-168137 A2	1-3, 9

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
国際調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(別紙を参照。)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<第II欄の続き>

本国際出願は、血管新生阻害作用を有する化合物とその用途に関するものである。

血管新生阻害剤に関する先行技術として、本国際出願の優先日前に出願公開された JP 11-158149 A には、血管新生阻害作用を有するキノリルオキシフェニルウレア誘導体が記載されている。このように、血管新生阻害作用を有し、エーテル結合により連結された二つの環構造と、アミド類似基を有することを構造上の特徴とする化合物は、公知であるから、先行技術に照らしてみれば、このような特徴は、もはや請求の範囲 1 に記載された個々の化合物を結びつける特別な技術的特徴とはなり得ない。

そこで、国際調査機関は本国際出願が次の 3 つの発明に関するものであると認定し、次の (1) に示す発明について部分的な国際調査の結果を本命令書に添付した。

- (1) 請求の範囲 7、8、11-18 に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (2) 請求の範囲 9、19 に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (3) 請求の範囲 10、20、21 に記載された化合物、および、その用途に関する発明

<先行技術文献調査の対象について>

請求の範囲 1-6 に記載された化合物は、その一般式の大部分が多数の実際上の選択肢を含む可変の基で表され、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。この点は、これら化合物の用途に関する請求の範囲 27-40、42 についても同様である。

したがって、本国際調査報告においては、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 第 5 条の意味において開示されている部分、すなわち、基 A として請求の範囲 7-10 に示されたものであるような化合物に限定して行った先行技術文献調査の結果を示してある。また、化合物の用途に関しても、同様である。